

## P. INT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION  
(PCT Rule 61.2)Date of mailing (day/month/year)  
12 October 2000 (12.10.00)To:  
Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

International application No.  
PCT/EP00/00323Applicant's or agent's file reference  
paz 4675 PCTInternational filing date (day/month/year)  
17 January 2000 (17.01.00)Priority date (day/month/year)  
24 February 1999 (24.02.99)

Applicant

GEISSLINGER, Gerd

1. The designated Office is hereby notified of its election made: in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

28 July 2000 (28.07.00)

 in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

---

2. The election  was was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer G. Bähr Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)Date of mailing (day/month/year)  
30 October 2000 (30.10.00)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GRUSSDORF, Jürgen Patentanwälte  
Zellentin & Partner ZELLENTIN & PARTNER  
Rubensstrasse 30 Eingegangen  
D-67061 Ludwigshafen 7. NOV. 2000  
ALLEMAGNE

Frist:

Applicant's or agent's file reference  
paz 4675 PCT

## IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.  
PCT/EP00/00323International filing date (day/month/year)  
17 January 2000 (17.01.00)

## 1. The following indications appeared on record concerning:

 the applicant     the inventor     the agent     the common representative

Name and Address -----	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

 the person     the name     the address     the nationality     the residence

Name and Address BRUNE, Kay Weiherackerweg 17 D-91080 Marloffstein Germany	State of Nationality	State of Residence
	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

## 3. Further observations, if necessary:

**The above-mentioned applicant/inventor has been added to the records for the purposes of the US only.**

## 4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer G. Bähr
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Translation  
09/914270

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

4

Applicant's or agent's file reference paz 4675 PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b>	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP00/00323	International filing date (day/month/year) 17 January 2000 (17.01.00)	Priority date (day/month/year) 24 February 1999 (24.02.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/192		
Applicant PAZ ARZNEIMITTEL-ENTWICKLUNGSGESELLSCHAFT MBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 17 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I  Basis of the report
- II  Priority
- III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV  Lack of unity of invention
- V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI  Certain documents cited
- VII  Certain defects in the international application
- VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 28 July 2000 (28.07.00)	Date of completion of this report 05 June 2001 (05.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/00323

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

the international application as originally filed.

the description, pages \_\_\_\_\_, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages 1-15, filed with the letter of \_\_\_\_\_ 10 October 2000 (10.10.2000),  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. 1-7, filed with the letter of \_\_\_\_\_ 24 April 2001 (24.04.2001),  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

the drawings, sheets/fig 1/6-6/6, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages \_\_\_\_\_

the claims, Nos. \_\_\_\_\_

the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP 00/00323

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

**CONTINUATION OF BOX I.5**

1. Some of the amendments submitted with the letter of 6 October 2000 appear to go beyond the disclosure of the international application as filed, thereby contravening PCT Article 34(2) (b):
  - 1.1 On page 6, "cannot influence lipopolysaccharides (LPS) through... The applicability of ibuprofen is therefore limited." This is not mentioned in the citations and, in addition, document D1 shows an example for the inhibition of the activation of Nf- $\kappa$ B in LPS-induced monocytes.
  - 1.2 The introduction of the term "racemisation" (transformation into a racemate) on pages 7 ff., since the original application disclosed only the "missing R->S inversion in the R-arylpropionic acids which do not metabolise into CoA-thioester".

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**International application No.  
PCT/EP 00/00323**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	YES
	Claims	1-7 NO
Inventive step (IS)	Claims	YES
	Claims	1-7 NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7 YES
	Claims	NO

**2. Citations and explanations**

2. This report makes reference to the following documents:

✓ D1: WO-A-98/47502  
D2: WO-A-98/09603  
D3: NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL. 354,  
No. 4 suppl., 1996, R5  
D4: NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL. 357,  
No. 4 suppl, 1998, R16  
D5: BR. J. PHARMACOL. 123, 1998, 645-652  
D6: ADV. EXP. MED. BIOL. 433, 1997, 51-54  
D7: CHEM.-BIOL. INTERACT. 90, 1994, 235-251;  
added by the Examiner.

2.1 Document D1 discloses the use of R-ibuprofen and its coenzyme A-thioester (Claim 2) for the treatment of pain, inflammation, tumours, autoimmune diseases or allergic reactions (Claims 3 and 4). Mechanistically considered, the thioesters (and the thioesters metabolised from R-ibuprofen; page 4) are highly active inhibitors of the activation of Nf-κB by inflammatory stimuli (page 3), for example in LPS-induced monocytes (page 6). Those medicaments

contain ibuprofen racemates with up to 49% S-ibuprofen.

2.2 D2 discloses the use of R-NSARs, special R-flurbiprofen, R-ketoprofen, R-naproxen and R-tiaprofenic acid (Claim 9) for treating neoplastic diseases, cystic fibrosis and Alzheimer disease (Claims 4-6). The corresponding compositions contain 25-2000 mg R-NSARs, the R-S-enantiomer proportion by weight amounting to at least 90:10.

2.3 Documents D3-D6 disclose R-ibuprofen as an inhibitor of Nf-κB activity, supposedly indirectly by regulation of the protein kinase C, which in turn disactivates I-κB and hence Nf-κB activity.

2.4 Document D7 concerns the inversion mechanism of R-NSARs via the formation of the coenzyme A-thioester. In particular, page 238 discloses that inversion has been observed for numerous 2-arylpropionic acids (e.g. fenoprofen, ketoprofen (only in the rat), naproxen (only in the rat)), apart from R-ibuprofen (see also Fig. 4B). Only flurbiprofen appears to display, at the most, slight inversion.

3. Novelty and inventive step (PCT Article 33(2) and (3)):  
The subject matter of Claim 1 concerns the use of R-flurbiprofen, R-ketoprofen, R-naproxen and/or R-tiaprofen or their derivatives for treating rheumatic diseases, asthma, immune diseases, shock, inflammatory intestinal diseases, radiation damage, arteriosclerosis and rejection reactions after

tissue or organ transplants. However, the prior art tests and documents mentioned in the description regarding the pain-relieving effect of R-flurbiprofen and R-ketoprofen (page 3f) appear to anticipate the subject matter of Claims 1-7 (rheumatic complaints). The subject matter of Claims 1-7 therefore does not appear to be novel and inventive.

The mechanism described cannot be used to delimit the claims from the prior art. The result of the claimed invention is the treatment of the same diseases using the same substances. The mechanism therefore represents only a discovery of how the prior art substance could work.

4. Industrial applicability (PCT Article 33(4)):

The subject matter of Claims 1-7 meets the requirements of PCT Article 33(4).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 08 JUN 2001

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

T5

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts paz 4675 PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/00323	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 17/01/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 24/02/1999

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK  
A61K31/192

Anmelder

PAZ ARZNEIMITTEL-ENTWICKLUNGSGESELLSCHAFT MBH

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 17 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I  Grundlage des Berichts
- II  Priorität
- III  Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V  Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI  Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII  Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII  Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 28/07/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 05.06.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde: Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Winger, R Tel. Nr. +49 89 2399 8129



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/00323

## I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-15 eingegangen am 10/10/2000 mit Schreiben vom 06/10/2000

### Patentansprüche, Nr.:

1-7 mit Telefax vom 24/04/2001

### Zeichnungen, Blätter:

1/6-6/6 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/00323

Beschreibung, Seiten:  
 Ansprüche, Nr.:  
 Zeichnungen, Blatt:

5.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*  
**siehe Beiblatt**

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche
	Nein: Ansprüche 1-7
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche
	Nein: Ansprüche 1-7
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche
	Nein: Ansprüche

### 2. Unterlagen und Erklärungen **siehe Beiblatt**

**Zu Punkt I: Grundlage des Bescheides**

1. Einige Änderungen, die mit Brief vom 6.10.2000 eingereicht wurden, scheinen über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung zum Anmeldezeitpunkt hinauszugehen, im Widerspruch zu Artikel 34(2)(b) PCT:
  - 1.1 auf Seite 6 "nicht in der Lage ist durch ... Lipopolysaccharide (LPS) zu beeinflussen. Die Anwendbarkeit von Ibuprofen ist daher beschränkt.", da dies in den genannten Dokumenten nicht erwähnt ist und zudem Dokument D1 ein Beispiel für die Hemmung der Aktivierung von Nf- $\kappa$ B in LPS-induzierten Monozyten zeigt.
  - 1.2 die Einführung des Begriffs "Racemisierung" (Übergang in ein Razemat) auf den Seiten 7 ff, da in der ursprünglichen Fassung nur die "fehlende R->S-Inversion bei den nicht zum CoA-Thioester metabolisierenden R-Arylpropionsäuren" offenbart wurde.

**Zu Punkt V: Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

2. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 98 47502 A  
D2: WO 98 09603 A  
D3: NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH PHARMACOL. 354, Nr.4 suppl., 1996, R5  
D4: NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH PHARMACOL. 357, Nr.4 suppl., 1998, R16  
D5: BR. J. PHARMACOL. 123, 1998, 645-652  
D6: ADV. EXP. MED. BIOL. 433, 1997, 51-54  
D7: CHEM.-BIOL. INTERACT. 90, 1994, 235-251: vom Prüfer hinzugefügt

- 2.1 Dokument D1 offenbart die Verwendung von R-Ibuprofen bzw. dessen Coenzym A-Thioester (Anspruch 2) zur Behandlung von Schmerz, Entzündungen, Tumoren Autoimmunkrankheiten oder allergischen Reaktionen (Ansprüche 3 und 4). Mechanistisch gesehen handelt es sich bei den Thioestern (und den aus R-Ibuprofen metabolisierten Thioestern - Seite 4) um hochaktive Hemmer der Aktivierung von Nf- $\kappa$ B durch entzündliche Stimuli (Seite 3), z.B. in LPS-induzierten Monozyten (Seite 6). Die Arzneimittel enthalten Razemate von Ibuprofen mit bis zu 49% S-Ibuprofen.

2.2 Dokument D2 offenbart die Verwendung von R-NSARs, speziell R-Flurbiprofen, R-Ketoprofen, R-Naproxen und R-Tiaprofensäure (Anspruch 9) zur Behandlung von neoplastischen Krankheiten, zystischer Fibrose und Alzheimer Krankheit (Ansprüche 4-6). Die entsprechenden Zusammensetzungen enthalten 25-2000 mg R-NSARs, wobei das R-S-Enantiomerengewichtsverhältnis mindestens 90:10 beträgt.

2.3 Dokumente D3-D6 offenbaren R-Ibuprofen als Inhibitor der Nf-κB Aktivität, vermutlich indirekt über eine Regulierung der Protein Kinase C, die ihrerseits I-κB und somit Nf-κB-Aktivität inaktiviert.

2.4 Dokument D7 bezieht sich auf den Inversionsmechanismus von R-NSARs, der über die Bildung des Coenzym A-Thioesters erfolgt. Speziell auf Seite 238 wird offenbart, daß abgesehen von R-Ibuprofen für zahlreiche 2-Arylpropionsäuren (z.B. Fenoprofen, Ketoprofen (nur Ratte), Naproxen (nur Ratte) eine Inversion beobachtet wurde (vgl. auch Fig. 4 B). Nur Flurbiprofen scheint höchstens eine geringe Inversion zu zeigen.

3. Neuheit und Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(2) und (3) PCT):

Der Gegenstand des Anspruchs 1 bezieht sich auf die Verwendung von R-Flurbiprofen, R-Ketoprofen, R-Naproxen und/oder R-Tiaprofen oder ihrer Derivate zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen, Asthma, Immunerkrankungen, Schock, entzündlichen Darmerkrankungen, Strahlenschäden, Arteriosklerose und Abstoßungsreaktionen nach Gewebe- oder Organtransplantationen. Die in der Beschreibung zum Stand der Technik erwähnten Versuche und Dokumente zur schmerzlindernden Wirkung von R-Flurbiprofen und R-Ketoprofen (Seite 3f) scheinen jedoch den Gegenstand der Ansprüche 1-7 vorwegzunehmen (rheumatische Beschwerden). Somit scheint der Gegenstand der Ansprüche 1-7 nicht neu und erfinderisch zu sein.

Der beschriebene Mechanismus kann nicht dazu verwendet werden, die Ansprüche vom Stand der Technik abzugrenzen. Das Ergebnis der beanspruchten Erfindung ist die Behandlung der gleichen Krankheiten unter Verwendung der gleichen Substanzen. Der Mechanismus ist daher nur eine Entdeckung wie die Substanz des Standes der Technik wirken könnte.

4. Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT):

Der Gegenstand der Ansprüche 1-7 entspricht den Anforderungen des Artikels 33(4) PCT.

**Verwendung von R-Arylpropionsäuren zur Herstellung von Arzneimitteln, zur Behandlung von Erkrankungen bei Mensch und Tier, welche durch die Hemmung der Aktivierung von NF-κB therapeutisch beeinflußt werden können**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von R-Arylpropionsäuren zur Herstellung von Arzneimitteln, zur Behandlung von Erkrankungen bei Mensch und Tier, welche durch die Hemmung der Aktivierung von NF-κB therapeutisch beeinflußt werden können.

Arylpropionsäuren und deren Derivate werden seit langem als nichtsteroidale anti-inflammatorisch und analgetisch wirksame Arzneimittel eingesetzt. Bekannte Vertreter dieser Wirkstoffgruppe sind Ibuprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Naproxen, Tiaprofensäure und Fenoprofen [Propionic acid derivatives; Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, Chapter 27, p. 637 (Ninth Edition, 1996)].

Aufgrund der Molekülstruktur mit einem asymmetrischen C-Atom sind Arylpropionsäuren und deren Derivate chiral, kommen also als R- und S-enantiomere Form vor. Normalerweise fallen bei der chemischen Synthese diese Wirkstoffe als Racemat an. Bis auf S-Naproxen [Williams: Enantiomers in arthritic disorders; Pharmac. Ther., Vol. 46, pp. 273-295 (1990); Evans: Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs. Eur J Clin Pharmacol 42: 237-256 (1992)] und neuerdings Dexibuprofen [Symposium: Update on S(+)-ibuprofen; Going/Kitzbühl 2 bis 4. Februar 1996] und Dexketoprofen [Scrip No. 1831 June 22<sup>nd</sup> 1993 p. 7; Scrip No 2144 July 9<sup>th</sup> 1996 p. 16] werden diese Wirkstoffe in Arzneimitteln bislang als Racemate eingesetzt.

Die therapeutisch erwünschte entzündungshemmende und schmerzlindernde Wirkung der Arylpropionsäuren und deren Derivate wird im wesentlichen der Hemmung der Prostaglandinbiosynthese zugeschrieben [Vane and Botting: Overview – mechanism of action of antiinflammatory drugs. In: Improved non-steroidal antiinflammatory drugs – COX-2 enzyme inhibitors, S. 1-27, Lancaster: Kluwer Academic Publishers (1996)]. Diese erfolgt über die Hemmung der bei der Bildung von Prostaglandinen beteiligten Enzyme Cyclooxygenase 1 und 2 (COX-1 und COX-2 bzw. PGHS-1 und PGHS-2). Durch die reduzierte Bildung von Prostaglandinen werden die mit diesen Entzündungsmediatoren im Zusammenhang stehenden Entzündungssymptome wie Schmerz, Schwellung, Rötung, Ödembildung, Erwärmung und Funktionseinschränkung abgeschwächt. Die Hemmung der Prostaglandinbiosynthese wird als gemeinsames Merkmal des Mechanismus der antiinflammatorischen und der analgetischen Wirkung angenommen. Die therapeutisch erwünschte Hemmung der Prostaglandinproduktion im erkrankten Zielgewebe führt in anderen Organsystemen, die auf das Vorhandensein bestimmter Prostaglandinkonzentrationen angewiesen sind, zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Insbesondere betroffen von den unerwünschten Wirkungen sind der Magen-Darm-Trakt, die Nieren, die Lungen und die Blutplättchen.

Es ist bekannt, daß in Bezug auf die Prostaglandinsynthesehemmung wesentliche Unterschiede zwischen den enantiomeren Formen der Arylpropionsäuren bestehen [Williams (s.o.); Evans (s.o.); Brooks and Day: New nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Birkhauser Verlag, Basel, S. 119-126 (1985)]. Während alle S-Enantiomere dieser Substanzen eine ausgeprägte Prostaglandinsynthesehemmung aufweisen, wird diese bei den R-Enantiomeren im therapeutisch relevanten Konzentrationsbereich nicht gefunden. Folglich werden in therapeutischen Konzentrationen den R-Arylpropionsäuren und deren Derivaten weder die erwünschten, noch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen zugeschrieben, die mit der Inhibition der Prostaglandinproduktion im Zusammenhang stehen. Unabhängig vom Fehlen dieser wirkungsmechanismusspezifischen unerwünschten

Wirkungen können die R-Enantiomere dieser Wirkstoffklasse substanzspezifische unerwünschte Wirkungen aufweisen.

Wegen der bisherigen therapeutischen und wirtschaftlichen Bedeutung der als Racemat eingesetzten Arylpropionsäuren wird versucht, die Sinnhaftigkeit der Anwendung der racemischen Wirkstoffe zu begründen. Im Falle von Ibuprofen wird die Anwendung des Racemates im wesentlichen damit begründet, daß im menschlichen oder tierischen Organismus eine mehr oder weniger ausgeprägte Inversion von R-Ibuprofen zu S-Ibuprofen stattfindet [Caldwell et al.: The metabolic chiral inversion and dispositional enantioselectivity of the 2-arylpropionic acids and their biological consequences; Biochemical Pharmacology, Vol. 37, No. 1, pp. 105-114 (1988)], so daß auch ein Teil der R-Form nach Inversion zur S-Form als Prostaglandinsynthesehemmer wirksam werden kann. Außerdem wird für R-Ibuprofen eine Hemmung der polymorphkernigen Leukozyten in vitro beschrieben, die sich bei entzündlichen Erkrankungen als vorteilhaft erweisen könnte [Villanueva et al.: Equipotent inhibition by R(-), S(+) - and racemic ibuprofen of human polymorphonuclear cell function in vitro; Br. J. clin. Pharmac., 35, 235-242 (1993)]. Die therapeutische Relevanz dieses Mechanismus bei Anwendung von racemischem Ibuprofen konnte jedoch nicht gezeigt werden. Für R-Flurbiprofen ist die Inversion zu vernachlässigen.

Die Tatsache, daß die therapeutische Wirkung der Arylpropionsäuren im wesentlichen der Prostaglandinsynthesehemmung zugeschrieben wird, hat zu der Erkenntnis geführt, daß die Anwendung der reinen S-Enantiomere, gegebenenfalls der racemischen Verbindungen, jedoch nicht der reinen R-Enantiomere sinnvoll sei. Erst mit der überraschenden Entdeckung, daß R-Flurbiprofen einen antinozizeptiven Effekt aufweist, der nicht mit der Hemmung der peripheren Prostaglandinbiosynthese im Zusammenhang steht, wurde die Entwicklung von Arzneimitteln auf der Basis von R-Flurbiprofen [DE 40 28 906 C2; EP 0 607 128 B1; USA 5,206,029 und 5,200,198] als Schmerzmittel ohne entzünd-

dungshemmende Wirkkomponente eingeleitet. Später wurde auch für R-Ketoprofen eine schmerzlindernde Wirkung beschrieben [DE 43 19 438 C1; WO 93/17667].

Neuere Publikationen bestätigen den antinozizeptiven Effekt von R-Flurbiprofen [Geisslinger, Schaible: New insights into the site and mode of antinociceptive action of flurbiprofen enantiomers, J Clin Pharmacol, 36, 513-520 (1996); Buritova, Besson: Peripheral and/or central effects of racemic-, S(+) - and R(-)-flurbiprofen on inflammatory nociceptive processes: a c-Fos protein study in the rat spinal cord; British J. Pharmacology, 125, 87-101 (1998)] In klinischen Studien an Patienten konnte die schmerzlindernde Wirkung von R-Flurbiprofen [Abb. 1] und R-Ketoprofen [Cooper et al.: Analgesic efficacy and safety of R-Ketoprofen in postoperative dental pain; J Clin Pharmacol, 38, 11S-18S (1998)] nachgewiesen werden.

**Abb. 1: Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie an 180 Frauen mit akutem Postepisiotomie-Schmerz (Mittelwertkurven)**

Die hospitalisierten Patienten wurden in drei Medikationsgruppen mit je 50 Patienten und einer Placebogruppe (30 Patienten) randomisiert. Jede Patientin erhielt innerhalb 48 Stunden nach der ansonsten normal verlaufenden Entbindung eine Einzeldosis der zu untersuchenden Studienmedikation (25 mg R(-)Flurbiprofen oder 100 mg R(-)Flurbiprofen oder 1000 mg Paracetamol) oder ein Placebo oral verabreicht. Kurz vor der oralen Gabe der Testpräparate bzw. des Placebos und zu genau festgelegten Untersuchungszeitpunkten (15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300 und 360 Minuten) wurden die Patienten bezüglich ihres Schmerzempfindens befragt. Die Wirksamkeit der einzelnen Präparate wurde anhand einer Schmerzempfindungs-Skala (0 = keine, 1 = mild, 2 = moderat, 3 = stark) beurteilt. Die zeitlichen Verläufe sind in den in **Abbildung 1** wiedergegebenen Mittelwertkurven der einzelnen Patientengruppen zusammengefaßt.

Tierexperimentelle Studien belegen, daß die Wirkung von R-Flurbiprofen über eine entzündungshemmende und eine antinozizeptive Wirkung am zentralen Nervensystem erklärt werden kann [Buritova (s.o.); Neugebauer et al.: Antinociceptive effects of R(-)- and S(+) -flurbiprofen on rat spinal dorsal horn neurons rendered hyperexcitable by an acute knee joint inflammation; J.Pharmacol Exp Ther, 275, 618-628 (1995)]. Die bekannte periphere entzündungshemmende und antinozizeptive Wirkung von Flurbiprofen konnte dagegen ausschließlich beim S-Enantiomeren gefunden werden [Buritova (s.o.) und Neugebauer (s.o.)]. Nach dem derzeitigen Stand des Wissens ergibt sich daraus die bedeutende Konsequenz, daß zur optimalen Behandlung der peripheren entzündlichen Erkrankungen S-Arylpropionsäuren als Mittel der Wahl eingesetzt werden sollten. Zur Verringerung der mit der Prostaglandinsynthetasehemmung zusammen-hängenden unerwünschten Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt etc. sollte z.B. S-Flurbiprofen nicht oral eingenommen werden, sondern lokal auf die entzündete bzw. schmerzende Stelle appliziert werden. R-Flurbiprofen sollte jedoch wegen der zentralen Wirkung systemisch [Buritova (s.o.)], z.B. oral, intramuskulär oder intravenös appliziert werden.

Entgegen dieser neuesten Erkenntnis zur praktisch ausschließlich zentralen Wirkung von R-Flurbiprofen wurde nun überraschend gefunden, daß R-Flurbiprofen in bestimmten Konzentrationen ein potenter und spezifischer Hemmer der Aktivierung des nukleären Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B ist. NF- $\kappa$ B ist ein ubiquitärer Transkriptionsfaktor, der in Zellen bei Immun- und Entzündungsreaktionen sowie bei der Expression von Cytokinen, Chemokinen, Zelladhäsionsmolekülen, Wachstumsfaktoren, Immunrezeptoren, akute Phase Proteinen, diversen Enzymen und anderen Transkriptionsfaktoren eine zentrale Rolle einnimmt [Lee, Burkart: Nuclear factor kappa B: Important transcription factor and therapeutic target, J.Clin.Pharm., 38, 981-993 (1998)].

Die NF-κB-Aktivierung kann auf verschiedenen Stufen der Aktivierungskaskade durch verschiedene Wirkstoffe inhibiert werden. So inhibieren Glucocorticoide NF-κB durch direkte Assoziation oder durch Verstärkung der Expression. Cyclosporine und Tacrolimus verhindern die NF-κB-Aktivierung durch Inhibition der Calcineurinwirkung der Phosphatase, die indirekt den I-κB-Abbau induziert. Deoxyspargualin inhibiert NF-κB durch Blockade seiner Kernverlagerung. Aspirin und Salicylate inhibieren vorgelagerte Ereignisse, welche die I-κB Phosphorylierung induzieren. Tepoxalin und Antioxidantien inhibieren die NF-κB-Aktivierung durch Veränderung des Redox-Zustandes der Zelle. Weitere Recherchen sind notwendig um spezifische Inhibitoren zur Behandlung von Krankheiten, die durch NF-κB beeinflußt werden, zu entwickeln [Lee, Burckart: Nuclear factor kappa B: Important transcription factor and therapeutic target, J.Clin.Pharm., 38, 981-993 (1998)].

Es ist bekannt, daß R-Ibuprofen und S-Ibuprofen die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB durch Phorbolester (TPA) hemmen, was auf eine Regulierung der von Phorbolestern aktivierten Protein Kinase C (PKC) und dadurch bewirkte Phosphorylierung und Inaktivierung des I-κB zurückgeführt wird, jedoch nicht in der Lage ist, eine NF-κB-Aktivierung durch PGE<sub>2</sub> oder Lipopolysaccharide (LPS) zu beeinflussen. Die Anwendbarkeit von Ibuprofen ist daher beschränkt. [N. Scheuren et al. "Modulation of transcription factors by nonsteroidal anti-inflammatory drugs", Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., Bd. 354, Nr. 4 suppl. 1, 1996; N. Scheuren et al. "Enantiomers of the nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen are potent and specific inhibitors of transcription factor NF-kappa, beta", Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., Bd. 357, Nr. 4 suppl., 1998; N. Scheuren et al. "Modulation of transcription factor NF-Kappa, beta by enantiomers of the nonsteroidal drug ibuprofen", Br. J. Pharmacol., Bd. 123, Nr. 4, 1998; N. Scheuren et al. "Weak inhibitors of cyclooxygenases may exert their antinociceptive effects of modulation of transcription factors", Adv. Exp. Med. Biol., Bd. 433, 1997]

Die Erfindung hat sich nun zur Aufgabe gestellt, weitere Wirkstoffe zu finden, welche die NF-κB -Aktivierung hemmen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß andere, nicht racemisierende R-Arylpropionsäuren über die spezifische Hemmung von Schritten innerhalb der NF-κB-Aktivierungskaskade in das Erkrankungsgeschehen eingreifen können.

Wegen der ubiquitären Funktion des Transkriptionsfaktors NF-κB bei der Genregulation sind Arzneimittel mit solchen R-Arylpropionsäuren oder deren Derivaten nicht nur zur bekannten Schmerzlinderung über die antinozizeptive Wirkung am zentralen Nervensystem [DE 40 28 906 C2] geeignet, sondern bei geeigneter Anwendung und Dosis auch bei allen Erkrankungen einsetzbar, bei denen eine Hemmung der NF-κB-Aktivierung therapeutisch vorteilhaft genutzt werden kann. Erfindungsgemäß können diese Arzneimittel somit nicht nur bei Schmerz und Rheuma, sondern auch bei Immunerkrankungen, Asthma, Schock, entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Strahlenschäden, Arteriosklerose, bei der Behandlung von Abstoßungsreaktionen nach Gewebe- oder Organtransplantationen, etc. in jeweils angepaßter Dosis und pharmazeutischer Formulierung eingesetzt werden.

Die hier berichtete Beobachtung der Hemmung der NF-κB-Bildung ist überraschend, weil nach dem Stand der Technik die pharmakologischen Effekte der Arylpropionsäuren anderen Mechanismen zugeschrieben wurden. Dies hat bisher zur Anwendung der Racemate oder der S-Enantiomeren bei Schmerzen oder Entzündungen, in geringerer Dosis, geführt.

In der WO 98/09603 ist weiterhin eine Anwendbarkeit von R-NSAID's bei neoplastischen Erkrankungen, insbesondere Dickdarm- und Brustkrebs, cystischer Fibrose und Alzheimerscher Krankheit beschrieben.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß R-Flurbiprofen und andere nicht zu CoA-Thioestern metabolisierende und damit racemisierende R-Arylpropionsäuren, die NF- $\kappa$ B Aktivierung ca. 100 mal potenter hemmen als die entsprechenden S-Enantiomere. Um eine ausreichende Wirkung zu erzielen, müssen sie jedoch in höheren Dosierungen eingesetzt werden als sie bei der bekannten therapeutischen Anwendung von racemischen Arylpropionsäuren üblich sind. Wegen der guten Verträglichkeit auf Grund der praktisch fehlenden Wirkung dieser R-Arylpropionsäure-Dosierungen auf die periphere Prostaglandinbiosynthese und der nicht stattfindenden Racemisierung zu den S-Enantiomeren ist es jedoch möglich, bei Anwendung der R-Enantiomere die Dosis so hoch festzulegen, daß die erwünschte Hemmwirkung auf die NF- $\kappa$ B-Aktivierung erzielt wird, ohne daß die von der S-Form herrührenden unerwünschten Wirkungen befürchtet werden müssen. Die Wirkstoffe werden daher vorzugsweise überwiegend frei von S-Enantiomeren, d.h. mit einer optischen Reinheit von über 90 %, insbesondere über 99 %, eingesetzt, falls nicht als "Nebenwirkung" auch die bekannte schmerz- und entzündungshemmende Wirkung des S-Enantiomeren erwünscht ist. Im Gegensatz zu R-Ibuprofen sind diesbezügliche unerwünschte Wirkungen wegen der fehlenden R  $\Rightarrow$  S-Inversion bei den nicht zum CoA-Thioester metabolisierenden R-Arylpropionsäuren nicht zu erwarten. Die erfindungsgemäßigen Arzneimittel lassen somit eine verbesserte therapeutische Breite im Vergleich zur Anwendung der racemischen Arylpropionsäuren bzw. deren S-Enantiomere erwarten. Die durchgeführten Untersuchungen am Menschen belegen die gute gastrointestinale Verträglichkeit von R-Flurbiprofen und anderen R-Arylpropionsäuren [Jerussi et al.: Clinical endoscopic evaluation of the gastroduodenal tolerance to Ketoprofen, Flurbiprofen, Racemic Ketoprofen, and Paracetamol: A randomized, single-blind, placebo-controlled trial; J Clin Pharmacol, 38, 19S-24S (1998)], die sich schon in früher durchgeführten Tierexperimenten angedeutet hat [DE 40 28 906 C2].

Seit der Entdeckung des nukleären Transkriptionsfaktors NF-κB vor etwa einem Jahrzehnt werden umfangreiche Forschungsarbeiten zur biologischen Funktion und zur Beeinflussung der NF-κB-Bildung durch endogene und exogene Substanzen durchgeführt. Von den bekannten pharmakologischen Substanzen wurden bisher u.a. Glukocortikoide wie Dexamethason und Prednison, Immunsuppressiva wie Cyclosporin, Tacrolimus und Deoxyspergualin bei therapeutischen Konzentrationen als wirksam auf die NF-κB-Aktivierung beschrieben. Für den bei der biochemischen Inversion von R-Ibuprofen zu S-Ibuprofen intermediär entstehenden Metaboliten, einen R-Ibuprofen-Coenzym A-thioester wurde ebenfalls eine Hemmung der NF-κB-Aktivierung nachgewiesen und spekulativ angenommen, daß auch R-Ibuprofen über die bekannte metabolische Aktivierung im menschlichen Körper zum R-Ibuprofen-CoA-thioester eine Wirkung aufweisen würde, die R-Ibuprofen selbst nicht besitzt. [Brune et al.: Arzneimittel, enthaltend Ibuprofen-thioester als Hemmer der Nf-κB abhängigen Bildung von Mediatoren von Entzündungen und Schmerz, DE 197 16 713 A1, WO 98/47502].

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß andere therapeutisch genutzte Arylpropionsäurederivate, wie Flurbiprofen, Ketoprofen, Naproxen, Tiaprofensäure und Fenoprofen, die keine merkliche Bildung von CoA-Thioestern beim Menschen aufweisen und daher nicht racemisieren, eine ausgeprägte Hemmung der Aktivierung von NF-κB bewirken und somit das Potential für die mit der Beeinflussung dieses Mechanismus zusammenhängenden therapeutischen Effekte besitzen. Diese Gruppe wird im folgenden mit "nicht racemisierende (abgekürzt n.r.) R-Arylpropionsäuren" bezeichnet.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel auf der Basis von n.r. R-Arylpropionsäuren und deren Derivaten als Hemmer der NF-κB-Aktivierung zur Therapie von Erkrankungen, welche durch die Modifizierung der NF-κB-Aktivierung beeinflußt werden, beruht auf folgenden experimentellen Untersuchungen:

**Abb. 2:** Konzentrationsabhängiger Einfluß von R- und S-Flurbiprofen auf die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB in RAW-Zellen. Die Gel-retentionsanalyse (Electro Mobility-Shift Assay; DIG Gel Shift Kit, Boehringer Mannheim) zeigt, daß LPS (1 µg/ml) zu einer Aktivierung von NF-κB (p50/p65 Komplex von NF-κB) führt (Spur Nr. 2 und 10). Mikromolare Konzentrationen von R-Flurbiprofen (Spur Nr. 3, 4, 5, 6, 7 gegen Spur Nr. 2 als Kontrolle) waren in der Lage diese LPS induzierte Aktivierung von NF-κB zu hemmen. Eine densitometrische Auswertung ergab, daß S-Flurbiprofen hinsichtlich dieser Eigenschaften ca. 100 mal weniger potent war (Spur Nr. 11, 12, 13, 14, gegen Spur Nr. 10 als Kontrolle). Spur Nr. 1 und 8 zeigen jeweils unstimulierte Kontrollzellen.

Da der nukleäre Transkriptionsfaktor NF-κB u.a. für die Bildung einer Reihe von Enzymen mit proinflammatorischer und ödembildender Eigenschaften verantwortlich ist, wurde der Einfluß von R-Flurbiprofen auf das Zymosan-induzierte Rattenpfotenödem bestimmt (Methode beschrieben bei: Meller ST und Gebhart GF: Intraplantar zymosan as a reliable, quantifiable model of thermal and mechanical hyperalgesia in the rat; European Journal of Pain, 1, 43-52 (1997). **Abbildung 3 a - c** faßt die Ergebnisse zusammen.

**Abb. 3a - c:** Zeitabhängige Zunahme des Rattenpfotenvolumens (gemessen mit einem Plethysmographen) nach intraplantarer Applikation von Zymosan. Nach Applikation von Zymosan [Meller and Gebhart (s.o.)] in eine Hinterpfote der Ratte kommt es als Zeichen einer Entzündung zur Zunahme des Pfotenvolumens (Placebo-Gruppe, Applikation von Vehicle = Phosphatpuffer (PP)). Aufgrund der hemmenden Wirkung von R-Flurbiprofen auf die NF-κB Aktivierung ist bei Dosierungen im Bereich zwischen 1 und 27 mg/kg Körpergewicht (Applikation: intraperitoneal) eine überraschende Abnahme des Pfotenvolumens ersichtlich. Dieser Effekt war besonders aus-

geprägt zwischen der 2. und 6. Stunde nach Zymosan-Applikation. Dexamethason (0,5 mg/kg Körpergewicht), ein bekannter Hemmer der NF- $\kappa$ B Aktivierung, wurde als Positivkontrolle eingesetzt. S-Flurbiprofen zeigte erwartungsgemäß ebenfalls eine Reduktion des Pfotenvolumens, wobei dieser Effekt jedoch nicht über eine Hemmung der NF- $\kappa$ B Aktivierung, sondern über eine Hemmung der Synthese von proinflammatorischen Prostaglandinen erklärbar ist. S-Flurbiprofen ist ein bekannter Hemmer der Cyclooxygenasen.

**Abb. 4:** Zusammenfassung der Effekte von 9 mg/kg R-Flurbiprofen, 9 mg/kg S-Flurbiprofen und 0,5 mg/kg Dexamethason gegen Placebo (V) über 24 Stunden. Die Effekte nach 9 mg/kg R-Flurbiprofen waren vergleichbar mit denen nach 0,5 mg/kg Dexamethason.

Die Herstellung und chirale Trennung der Arylpropionsäuren und ihrer Derivate ist bekannt. Beispielhaft sei auf die WO 93-17677 und die darin genannte Literatur verwiesen.

Unter Arylpropionsäurederivaten werden erfindungsgemäß die im Magen/Darmtrakt (bei oraler Applikation) bzw. im Blut in die Arylpropionsäuren rückgespaltenen Derivate verstanden, wie Alkylester mit 1-6 C-Atomen, die ggf. Amino- oder Hydroxygruppen enthalten können, Amide oder Alkylamide mit 1-6 C-Atomen, sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze, insbesondere Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Aminosäuresalz, vorzugsweise Lysinat, Megluminat, Trometamin, Arginat oder Aluminiumsalz. Auch solche Verbindungen sind bekannt.

Die Bedeutung einer prophylaktischen oder therapeutischen Gabe von n.r. R-Arylpropionsäure in der akuten oder chronischen Behandlung von Krankheiten wird entsprechend der Stärke der zu behandelnden Beschwerden variieren. Die Dosis und die Häufigkeit der Dosierungen werden sich ebenfalls entsprechend dem

Alter, Körpergewicht und Reaktion des einzelnen Patienten unterscheiden. Generell sollte die Tagesdosis von n.r. R-Arylpropionsäure für die vorliegend beschriebenen Beschwerden zwischen ca. 50 mg und ca. 2000 mg liegen, verabreicht in einer oder mehreren Gaben. Vorzugsweise liegt die Tagesdosis zwischen ca. 100 mg und ca. 500 mg, verabreicht in einer oder mehreren Gaben. Bei der Betreuung des Patienten sollte die Behandlung mit einer niederen Dosierung begonnen werden, möglicherweise von 20 mg bis zu 200 mg und bis zu ca. 1000 mg oder höher gesteigert werden, je nach der allgemeinen Reaktion des Patienten. Es wird ferner empfohlen, daß Säuglinge, Kinder, Patienten über 65 Jahre und solche mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion zuerst eine niedere Dosis erhalten und basierend auf der individuellen Reaktion und dem Blutspiegel titriert werden. In manchen Fällen kann es erforderlich sein, eine Dosierung außerhalb dieser Bereiche anzuwenden, was für den Fachmann offensichtlich ist. Weiterhin wird angemerkt, daß der behandelnde Hausarzt oder klinische Facharzt im Zusammenhang mit der allgemeinen Reaktion des Patienten weiß, wie und wann die Behandlung zu unterbrechen, umzustellen oder abzubrechen ist. Die Ausdrucksweise "eine Menge, welche für die NF-κB-Hemmung ausreichend ist, aber nicht ausreicht, um nachteilige Reaktionen (Prostaglandinsynthesehemmung) auszulösen" ist von den oben angegebenen Dosierungsmengen und der Dosierungsanleitung umfaßt. Jede beliebige Art der Verabreichung kann angewendet werden, um den Patienten mit einer wirksamen Dosierung der n.r. R-Arylpropionsäure zu versorgen. Beispielsweise oral, rektal, transdermal, parenteral (subkutan, intramuskulär, intravenös), intrathekal, epi- oder peridural und ähnliche Formen der Verabreichung können angewendet werden. Mögliche Applikationsformen sind z.B. Tabletten, Dispersionen, Suspensionen, Lösungen, Kapseln, Pflaster und dergleichen.

Die pharmazeutischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung umfassen n.r. R-Arylpropionsäure als Wirkstoff oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat

davon und einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff und wahlweise andere therapeutische Zusätze.

Die Ausdrucksweisen "pharmazeutisch verträgliche Derivate" oder "ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon" beziehen sich auf Derivate hergestellt aus pharmazeutisch verträglichen, nichttoxischen Säuren oder Basen, einschließlich anorganischer Säuren und Basen und organischer Säuren und Basen. Da die Komponente der vorliegenden Erfindung sauer ist, können Derivate mit pharmazeutisch verträglichen, nichttoxischen Basen, einschließlich anorganischer und organischer Basen, hergestellt werden. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Zusatzderivate für die Komponente der vorliegenden Erfindung umfassen Metallsalze, hergestellt aus Aluminium, Calcium, Lithium, Magnesium, Kalium, Natrium und Zink oder organische Salze hergestellt aus Lysin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Meglumin (N-methylglucamin), Trometamin, Arginin und Alkylaminen mit 1-6 C-Atomen.

Die Formulierungen der vorliegenden Erfindung umfassen Formulierungen wie Suspensionen, Lösungen, Elixiere und Aerosole. Trägerstoffe wie Stärke, Zucker, mikrokristalline Zellulose, Verdünner, Granulierhilfsmittel, Gleitmittel, Bindemittel, Lösemittel und ähnliches können im Falle der festen oralen Applikationsformen verwendet werden. Feste orale Applikationsformen (wie Pulver, Kapseln und Tabletten) werden den flüssigen oralen Applikationsformen vorgezogen. Die bevorzugte feste orale Applikationsform sind Tabletten. Die Tabletten können auf Wunsch mit standardisierten Wasser- oder wasserfreien Beschichtungsmitteln überzogen werden.

Zusätzlich zu den üblichen oben angeführten Applikationsformen kann die erfindungsgemäße Komponente mit an sich bekannten Mitteln in verzögert anflutender und/oder rasch anflutender Form verabreicht werden. Beispielsweise wirken hydrophobierende Zusätze zu oralen Applikationsformen verzögernd, Sprengmittel

und Tenside auflösungsfördernd und damit beschleunigend und, wie bekannt, können beide Formen in Granulatform gemischt werden, um einen Teil des Wirkstoffs rasch und den Rest verzögert anfluten lassen.

Pharmazeutische Formulierungen der vorliegenden Erfindung, welche für die orale Applikationsform geeignet sind, können als separate Einheiten wie Kapseln, Dragees oder Tabletten, oder Aerosole, jeweils eine vorgegebene Menge des Wirkstoffes in Form von Pulver- oder Granulat, oder als Lösung oder Suspension in einer wässrigen Flüssigkeit, einer nicht wässrigen Flüssigkeit, einer Öl-in-Wasser Emulsion oder einer flüssigen Wasser-in-Öl Emulsion enthalten. Solche Formulierungen können nach jeder pharmazeutischen Methode hergestellt werden, aber alle Methoden beinhalten eine Vermischung des Wirkstoffes mit einer Trägersubstanz, welche aus einem oder mehreren der notwendigen Bestandteile besteht. Generell werden die Formulierungen durch gleichmäßiges und gründliches Vermischen des Wirkstoffes mit flüssigen Trägersubstanzen oder feinzerkleinerten festen Trägersubstanzen, oder beidem, und dann, falls erforderlich, Formen des Produktes in die gewünschte Applikationsform, hergestellt.

Beispielsweise kann eine Tablette durch Pressen oder Formen, wahlweise mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen hergestellt werden. Gepreßte Tabletten können durch Verpressen in einer entsprechenden Vorrichtung hergestellt werden, wenn der Wirkstoff in einer rieselfähigen Form wie Pulver oder Granulat, wahlweise gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inerten Verdünner, Dispergier- oder oberflächenaktiven Mittel, vorliegt. Geformte Tabletten können auch durch Formen einer Mischung der pulverisierten Komponenten, befeuchtet mit einem inerten flüssigen Verdünner, in einer geeigneten Vorrichtung und anschließender Trocknung hergestellt werden. Vorzugsweise enthält jede Tablette zwischen 50 mg und 1000 mg des

Wirkstoffes, und jedes Dragee oder Kapsel enthält zwischen ca. 50 mg und ca. 600 mg des Wirkstoffes. Besonders bevorzugt enthält die Tablette, Dragee oder Kapsel eine von vier Dosierungen, nämlich 50 mg, 100 mg, 200 mg oder 500 mg des Wirkstoffes.

### Patentansprüche

1. Verwendung der R-Arylpropionsäuren R-Flurbiprofen, R-Ketoprofen, R-Naproxen und/oder R-Tiaprofensäure oder ihrer Derivate, zur Herstellung von humanen Arzneimitteln, zur Bekämpfung von Krankheiten, ausgewählt aus der Gruppe von rheumatischen Erkrankungen, Asthma, Immunerkrankungen, Schock, entzündlichen Darmkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Strahlenschäden, Arteriosklerose und Abstoßungsreaktionen nach Gewebe- oder Organtransplantationen, welche durch die Hemmung der NF-κB-Aktivierungskaskade beeinflusst werden.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel die R-Arylpropionssäure in einer Menge von 50 bis 1000 mg/Dosis enthalten.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die R-Arylpropionsäuren oder R-Arylpropionsäurederivate weniger als 1 % S-Arylpropionsäuren oder S-Arylpropionsäurederivate enthalten.
4. Verwendung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe als Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Aminosäuresalz, vorzugsweise als Lysinat, Megluminat, Trometamin, Arginat oder als Aluminiumsalz vorliegen.
5. Verwendung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittel übliche Hilfs- und Trägerstoffe enthalten.

6. Verwendung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Arzneimittel in Form von Tabletten, Dragees oder anderen oral einsetzbaren Formen hergestellt werden.
7. Verwendung nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe in rasch anflutender, verzögert anflutender oder kombiniert in rasch und verzögert anflutender Form eingesetzt werden.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>paz 4675 PCT</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/ 00323</b>	Internationales Anmelddatum (Tag/Monat/Jahr) <b>17/01/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>24/02/1999</b>
Anmelder <b>PAZ ARZNEIMITTEL-ENTWICKLUNGSGESELLSCHAFT MBH</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.  **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3.  **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

**6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_**

wie vom Anmelder vorgeschlagen

weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00323

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K31/192 A61P29/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X, Y	WO 98 47502 A (PAZ ARZNEIMITTELENTWICKLUNG ;BANG HOLGER (DE); BRUNE KAY (DE); NEU) 29. Oktober 1998 (1998-10-29) Seite 4, Zeile 1-8 Seite 5, Zeile 10-21; Ansprüche ---	1-10
X	WO 98 09603 A (UNIV LOMA LINDA MED ;WECHTER WILLIAM J (US); MCCRACKEN JOHN D (US)) 12. März 1998 (1998-03-12) das ganze Dokument ---	1-10
X, Y	N. SCEUREN : "Modulation of transcription factors by nonsteroidal anti-inflammatory drugs" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL., Bd. 354, Nr. 4 suppl. 1, 1996, Seite R5 XP000938437 Zusammenfassung ---	1-10
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- ° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :  
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindnischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21. August 2000

30/08/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Orviz Diaz, P

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X, Y	<p>N. SCHEUREN: "Enantiomers of the nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen are potent and specific inhibitors of transcription factor NF-kappa, beta"            NAUNYN SCHMIEDEBERG'S ARCH PHARMACOL., Bd. 357, Nr. 4 suppl., 1998, Seite R16            XP000938436            Zusammenfassung            ---</p>	1-10
X, Y	<p>N. SCHEUREN: "Modulation of transcription factor NF-kappa, beta by enantiomers of the nonsteroidal drug ibuprofen"            BR. J. PHARMACOL., Bd. 123, Nr. 4, 1998, Seiten 645-652,            XP000938435            das ganze Dokument            ---</p>	1-10
X, Y	<p>N. SCEUREN: "Weak inhibitors of cyclooxygenases may exert their antinociceptive effect by modulation of transcription factors"            ADV. EXP. MED. BIOL., Bd. 433, 1997, Seiten 51-54, XP000938438            das ganze Dokument            -----</p>	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

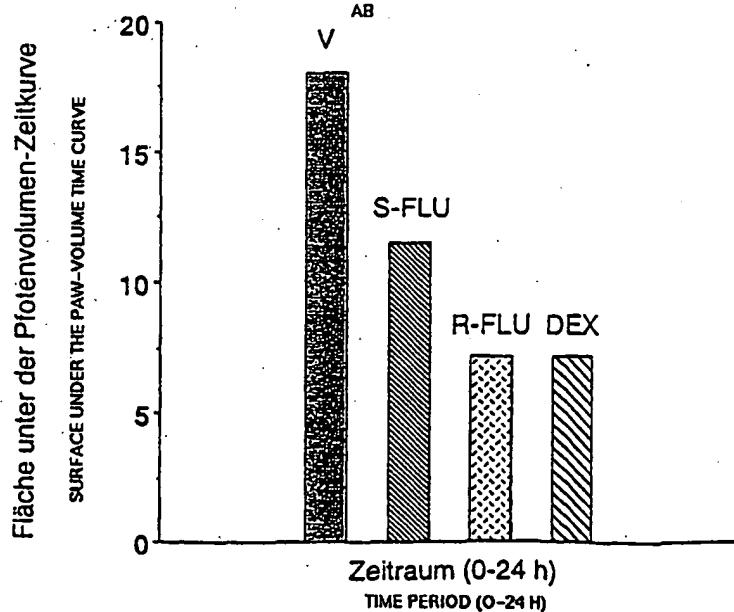
Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/00323

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9847502	A 29-10-1998	DE 19716713 A EP 0977560 A		22-10-1998 09-02-2000
WO 9809603	A 12-03-1998	AU 4479897 A US 5981592 A AU 6682298 A EP 0966277 A WO 9840061 A		26-03-1998 09-11-1999 29-09-1998 29-12-1999 17-09-1998

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :  A61K 31/00		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/50019  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 31. August 2000 (31.08.00)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00323</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 17. Januar 2000 (17.01.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 07 895.5 24. Februar 1999 (24.02.99) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): PAZ ARZNEIMITTEL-ENTWICKLUNGSGESELLSCHAFT MBH [DE/DE]; In der Schildwacht 13, D-65933 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GEISSLINGER, Gerd [DE/DE]; Drei-Linden-Strasse 31, D-65812 Bad Soden (DE).</p> <p>(74) Anwalt: GRUSSDORF, Jürgen; Zellentin &amp; Partner, Rubensstrasse 30, D-67061 Ludwigshafen (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>	
<p>(54) Titel: USE OF R-ARYL PROPIONIC ACIDS FOR PRODUCING MEDICAMENTS TO TREAT DISEASES IN HUMANS AND ANIMALS, WHEREBY SAID DISEASES CAN BE THERAPEUTICALLY INFLUENCED BY INHIBITING THE ACTIVATION OF NF-<math>\kappa</math>B</p> <p>(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON R-ARYLPROPIONSÄUREN ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN, ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN BEI MENSCH UND TIER, WELCHE DURCH DIE HEMMUNG DER AKTIVIERUNG VON NF-<math>\kappa</math>B THERAPEUTISCH BEEINFLUSST WERDEN KÖNNEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to the use of R-enantiomers of aryl propionic acids or aryl propionic acid derivatives for producing medicaments that inhibit the NF-<math>\kappa</math>B activation cascade. Said medicaments are therefore suitable for treating diseases that can be positively influenced by the inhibition of NF-<math>\kappa</math>B formation from a therapeutic standpoint.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von R-Enantiomeren von Arylpropionsäuren oder Arylpropionsäurederivaten, zur Herstellung von Arzneimitteln, welche die NF-<math>\kappa</math>B-Aktivierungskaskade hemmen und damit zur Behandlung von Erkrankungen geeignet sind, welche durch die Hemmung der NF-<math>\kappa</math>B-Bildung therapeutisch positiv beeinflusst werden können.</p>			



### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Verwendung von R-Arylpropionsäuren zur Herstellung von Arzneimitteln, zur Behandlung von Erkrankungen bei Mensch und Tier, welche durch die Hemmung der Aktivierung von NF-κB therapeutisch beeinflußt werden können**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von R-Arylpropionsäuren zur Herstellung von Arzneimitteln, zur Behandlung von Erkrankungen bei Mensch und Tier, welche durch die Hemmung der Aktivierung von NF-κB therapeutisch beeinflußt werden können.

Arylpropionsäuren und deren Derivate werden seit langem als nichtsteroidale anti-inflammatoryisch und analgetisch wirksame Arzneimittel eingesetzt. Bekannte Vertreter dieser Wirkstoffgruppe sind Ibuprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Naproxen, Tiaprofensäure und Fenoprofen [Propionic acid derivatives; Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, Chapter 27, p. 637 (Ninth Edition, 1996)].

Aufgrund der Molekülstruktur mit einem asymmetrischen C-Atom sind Arylpropionsäuren und deren Derivate chiral, kommen also als R- und S-enantiomere Form vor. Normalerweise fallen bei der chemischen Synthese diese Wirkstoffe als Racemat an. Bis auf S-Naproxen [Williams: Enantiomers in arthritic disorders; Pharmac. Ther., Vol. 46, pp. 273-295 (1990); Evans: Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs. Eur J Clin Pharmacol 42: 237-256 (1992)] und neuerdings Dexibuprofen [Symposium: Update on S(+)-ibuprofen; Going/Kitzbühl 2 bis 4. Februar 1996] und Dexketoprofen [Scrip No. 1831 June 22<sup>nd</sup> 1993 p. 7; Scrip No 2144 July 9<sup>th</sup> 1996 p. 16] werden diese Wirkstoffe in Arzneimitteln bislang als Racemate eingesetzt.

Die therapeutisch erwünschte entzündungshemmende und schmerzlindernde Wirkung der Arylpropionsäuren und deren Derivate wird im wesentlichen der Hemmung der Prostaglandinbiosynthese zugeschrieben [Vane and Botting: Overview – mechanism of action of antiinflammatory drugs. In: Improved non-steroidal antiinflammatory drugs – COX-2 enzyme inhibitors, S. 1-27, Lancaster: Kluwer Academic Publishers (1996)]. Diese erfolgt über die Hemmung der bei der Bildung von Prostaglandinen beteiligten Enzyme Cyclooxygenase 1 und 2 (COX-1 und COX-2 bzw. PGHS-1 und PGHS-2). Durch die reduzierte Bildung von Prostaglandinen werden die mit diesen Entzündungsmediatoren im Zusammenhang stehenden Entzündungssymptome wie Schmerz, Schwellung, Rötung, Ödembildung, Erwärmung und Funktionseinschränkung abgeschwächt. Die Hemmung der Prostaglandinbiosynthese wird als gemeinsames Merkmal des Mechanismus der antiinflammatorischen und der analgetischen Wirkung angenommen. Die therapeutisch erwünschte Hemmung der Prostaglandinproduktion im erkrankten Zielgewebe führt in anderen Organ-systemen, die auf das Vorhandensein bestimmter Prostaglandinkonzentrationen angewiesen sind, zu unerwünschten Arzneimittel-wirkungen. Insbesondere betroffen von den unerwünschten Wirkungen sind der Magen-Darm-Trakt, die Nieren, die Lungen und die Blutplättchen.

Es ist bekannt, daß in Bezug auf die Prostaglandinsynthesehemmung wesentliche Unterschiede zwischen den enantiomeren Formen der Arylpropionsäuren bestehen [Williams (s.o.); Evans (s.o.); Brooks and Day: New nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Birkhauser Verlag, Basel, S. 119-126 (1985)]. Während alle S-Enantiomere dieser Substanzen eine ausgeprägte Prostaglandinsynthese-hemmung aufweisen, wird diese bei den R-Enantiomeren im therapeutisch relevanten Konzentrationsbereich nicht gefunden. Folglich werden in therapeutischen Konzentrationen den R-Arylpropionsäuren und deren Derivaten weder die erwünschten, noch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen zugeschrieben, die

mit der Inhibition der Prostaglandinproduktion im Zusammenhang stehen. Unabhängig vom Fehlen dieser wirkungsmechanismusspezifischen unerwünschten Wirkungen können die R-Enantiomere dieser Wirkstoffklasse substanzspezifische unerwünschte Wirkungen aufweisen.

Wegen der bisherigen therapeutischen und wirtschaftlichen Bedeutung der als Racemat eingesetzten Arylpropionsäuren wird versucht, die Sinnhaftigkeit der Anwendung der racemischen Wirkstoffe zu begründen. Im Falle von Ibuprofen wird die Anwendung des Racemates im wesentlichen damit begründet, daß im menschlichen oder tierischen Organismus eine mehr oder weniger ausgeprägte Inversion von R-Ibuprofen zu S-Ibuprofen stattfindet [Caldwell et al.: The metabolic chiral inversion and dispositional enantioselectivity of the 2-arylpropionic acids and their biological consequences; Biochemical Pharmacology, Vol. 37, No. 1, pp. 105-114 (1988)], so daß auch ein Teil der R-Form nach Inversion zur S-Form als Prostaglandinsynthesehemmer wirksam werden kann. Außerdem wird für R-Ibuprofen eine Hemmung der polymorphkernigen Leukozyten in vitro beschrieben, die sich bei entzündlichen Erkrankungen als vorteilhaft erweisen könnte [Villanueva et al.: Equipotent inhibition by R(-), S(+) and racemic ibuprofen of human polymorphonuclear cell function in vitro; Br. J. clin. Pharmac., 35, 235-242 (1993)]. Die therapeutische Relevanz dieses Mechanismus bei Anwendung von racemischem Ibuprofen konnte jedoch nicht gezeigt werden. Für R-Flurbiprofen ist die Inversion zu vernachlässigen.

Die Tatsache, daß die therapeutische Wirkung der Arylpropionsäuren im wesentlichen der Prostaglandinsynthesehemmung zugeschrieben wird, hat zu der Erkenntnis geführt, daß die Anwendung der reinen S-Enantiomere, gegebenenfalls der racemischen Verbindungen, jedoch nicht der reinen R-Enantiomere sinnvoll sei. Erst mit der überraschenden Entdeckung, daß R-Flurbiprofen einen antinozizeptiven Effekt aufweist, der nicht mit der Hemmung der peripheren

Prostaglandinbiosynthese im Zusammenhang steht, wurde die Entwicklung von Arzneimitteln auf der Basis von R-Flurbiprofen [DE 40 28 906 C2; EP 0 607 128 B1; USA 5,206,029 und 5,200,198] als Schmerzmittel ohne entzündungshemmende Wirkkomponente eingeleitet. Später wurde auch für R-Ketoprofen eine schmerzlindernde Wirkung beschrieben [DE 43 19 438 C1; WO 93/17667].

Neuere Publikationen bestätigen den antinozizeptiven Effekt von R-Flurbiprofen [Geisslinger, Schaible: New insights into the site and mode of antinociceptive action of flurbiprofen enantiomers, J Clin Pharmacol, 36, 513-520 (1996); Buritova, Besson: Peripheral and/or central effects of racemic-, S(+)- and R(-)-flurbiprofen on inflammatory nociceptive processes: a c-Fos protein study in the rat spinal cord; British J. Pharmacology, 125, 87-101 (1998)] In klinischen Studien an Patienten konnte die schmerzlindernde Wirkung von R-Flurbiprofen [Abb. 1] und R-Ketoprofen [Cooper et al.: Analgesic efficacy and safety of R-Ketoprofen in postoperative dental pain; J Clin Pharmacol, 38, 11S-18S (1998)] nachgewiesen werden.

**Abb. 1: Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie an 180 Frauen mit akutem Postepisiotomie-Schmerz (Mittelwertkurven)**

Die hospitalisierten Patienten wurden in drei Medikationsgruppen mit je 50 Patienten und einer Placebogruppe (30 Patienten) randomisiert. Jede Patientin erhielt innerhalb 48 Stunden nach der ansonsten normal verlaufenden Entbindung eine Einzeldosis der zu untersuchenden Studienmedikation (25 mg R(-)Flurbiprofen oder 100 mg R(-)Flurbiprofen oder 1000 mg Paracetamol) oder ein Placebo oral verabreicht. Kurz vor der oralen Gabe der Testpräparate bzw. des Placebos und zu genau festgelegten Untersuchungszeitpunkten (15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300 und 360 Minuten) wurden die

Patienten bezüglich ihres Schmerzempfindens befragt. Die Wirksamkeit der einzelnen Präparate wurde anhand einer Schmerzempfindungs-Skala (0 = keine, 1 = mild, 2 = moderat, 3 = stark) beurteilt. Die zeitlichen Verläufe sind in den in **Abbildung 1** wiedergegebenen Mittelwertkurven der einzelnen Patientengruppen zusammengefaßt.

Tierexperimentelle Studien belegen, daß die Wirkung von R-Flurbiprofen über eine entzündungshemmende und eine antinozizeptive Wirkung am zentralen Nervensystem erklärt werden kann [Buritova (s.o.); Neugebauer et al.: Antinociceptive effects of R(-)- and S(+)-flurbiprofen on rat spinal dorsal horn neurons rendered hyperexcitable by an acute knee joint inflammation; J.Pharmacol Exp Ther, 275, 618-628 (1995)]. Die bekannte periphere entzündungshemmende und antinozizeptive Wirkung von Flurbiprofen konnte dagegen ausschließlich beim S-Enantiomeren gefunden werden [Buritova (s.o.) und Negebauer (s.o.)]. Nach dem

derzeitigen Stand des Wissens ergibt sich daraus die bedeutende Konsequenz, daß zur optimalen Behandlung der peripheren entzündlichen Erkrankungen S-Arylpropionsäuren als Mittel der Wahl eingesetzt werden sollten. Zur Verringerung der mit der Prostaglandinsynthetasehemmung zusammenhängenden unerwünschten Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt etc. sollte z.B. S-Flurbiprofen nicht oral eingenommen werden, sondern lokal auf die entzündete bzw. schmerzende Stelle appliziert werden. R-Flurbiprofen sollte jedoch wegen der zentralen Wirkung systemisch [Buritova (s.o.)], z.B. oral, intramuskulär oder intravenös appliziert werden.

Entgegen dieser neuesten Erkenntnis zur praktisch ausschließlich zentralen Wirkung von R-Flurbiprofen wurde nun überraschend gefunden, daß R-Flurbiprofen in bestimmten Konzentrationen ein potenter und spezifischer Hemmer der Aktivierung des nukleären Transkriptionsfaktors NF-κB ist. NF-κB ist ein ubiquitärer Transkriptionsfaktor, der in Zellen bei Immun- und Entzündungsreaktionen sowie bei der Expression von Cytokinen, Chemokinen, Zelladhäsionsmolekülen, Wachstumsfaktoren, Immunrezeptoren, akute Phase Proteinen, diversen Enzymen und anderen Transkriptionsfaktoren eine zentrale Rolle einnimmt [Lee, Bürckart: Nuclear factor kappa B: Important transcription factor and therapeutic target, J.Clin.Pharm., 38, 981-993 (1998)].

Die NF-κB-Aktivierung kann auf verschiedenen Stufen der Aktivierungskaskade durch verschiedene Wirkstoffe inhibiert werden. So inhibieren Glucocorticoide NF-κB durch direkte Assoziation oder durch Verstärkung der Expression. Cyclosporine und Tacrolimus verhindern die NF-κB-Aktivierung durch Inhibition der Calcineurinwirkung der Phosphatase, die indirekt den I-κB-Abbau induziert. Deoxyspargualin inhibiert NF-κB durch Blockade seiner Kernverlagerung. Aspirin und Salicylate inhibieren vorgelagerte Ereignisse, welche die I-κB Phosphorylierung induzieren. Tepoxalin und Antioxidantien inhibieren die NF-κB-Aktivierung.

durch Veränderung des Redox-Zustandes der Zelle. Weitere Recherchen sind notwendig um spezifische Inhibitoren zur Behandlung von Krankheiten, die durch NF-κB beeinflußt werden, zu entwickeln [Lee, Burkart: Nuclear factor kappa B: Important transcription factor and therapeutic target, J.Clin.Pharm., 38, 981-993 (1998)].

Die Erfindung hat sich nun zur Aufgabe gestellt, weitere Wirkstoffe zu finden, welche die NF-κB -Aktivierung hemmen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß R-Arylpropionsäuren über die spezifische Hemmung von Schritten innerhalb der NF-κB-Aktivierungskaskade in das Erkrankungsgeschehen eingreifen können. Wegen der ubiquitären Funktion des Transkriptionsfaktors NF-κB bei der Genregulation sind Arzneimittel mit R-Arylpropionsäuren oder deren Derivaten nicht nur zur bekannten Schmerzlinderung über die antinozizeptive Wirkung am zentralen Nervensystem [DE 40 28 906 C2] geeignet, sondern bei geeigneter Anwendung und Dosis auch bei allen Erkrankungen einsetzbar, bei denen eine Hemmung der NF-κB-Aktivierung therapeutisch vorteilhaft genutzt werden kann. Erfindungsgemäß können diese Arzneimittel somit nicht nur bei Schmerz und Rheuma, sondern auch bei Tumoren, Immunerkrankungen, Asthma, Schock, entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Strahlenschäden, Arteriosklerose, Alzheimersehe Krankheit, bei der Behandlung von Abstoßungsreaktionen nach Gewebe- oder Organtransplantationen etc. in jeweils angepaßter Dosis und pharmazeutischer Formulierung eingesetzt werden.

Die hier berichtete Beobachtung der Hemmung der NF-κB-Bildung ist überraschend, weil nach dem Stand der Technik die pharmakologischen Effekte der Arylpropionsäuren anderen Mechanismen zugeschrieben wurden. Dies hat bisher zur Anwendung der Racemate oder der S-Enantiomeren bei Schmerzen oder

Entzündungen, in geringerer Dosis, geführt. Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß R-Arylpropionsäuren, die NF- $\kappa$ B Aktivierung ca. 100 mal potenter hemmen als die entsprechenden S-Enantiomere. Um eine ausreichende Wirkung zu erzielen, müssen sie jedoch in höheren Dosierungen eingesetzt werden als sie bei der bekannten therapeutischen Anwendung von racemischen Arylpropionsäuren üblich sind. Wegen der guten Verträglichkeit auf Grund der praktisch fehlenden Wirkung dieser R-Arylpropionsäure-Dosierungen auf die periphere Prostaglandinbiosynthese ist es jedoch möglich, bei Anwendung der R-Enantiomere die Dosis so hoch festzulegen, daß die erwünschte Hemmwirkung auf die NF- $\kappa$ B-Aktivierung erzielt wird, ohne daß die von der S-Form herrührenden unerwünschten Wirkungen befürchtet werden müssen. Die Wirkstoffe werden daher vorzugsweise überwiegend frei von S-Enantiomeren, d.h. mit einer optischen Reinheit von über 90 %, insbesondere über 99 %, eingesetzt, falls nicht als "Nebenwirkung" auch die bekannte schmerz- und entzündungshemmende Wirkung des S-Enantiomeren erwünscht ist. Außer im Falle von R-Ibuprofen sind diesbezügliche unerwünschte Wirkungen wegen der fehlenden R  $\Rightarrow$  S-Inversion bei den übrigen nicht zum CoA-thioester metabolisierenden R-Arylpropionsäuren nicht zu erwarten. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel lassen somit eine verbesserte therapeutische Breite im Vergleich zur Anwendung der racemischen Arylpropionsäuren bzw. deren S-Enantiomere erwarten. Die durchgeführten Untersuchungen am Menschen belegen die gute gastrointestinale Verträglichkeit von R-Flurbiprofen und anderen R-Arylpropionsäuren [Jerussi et al.: Clinical endoscopic evaluation of the gastroduodenal tolerance to Ketoprofen, Flurbiprofen, Racemic Ketoprofen, and Paracetamol: A randomized, single-blind, placebo-controlled trial; J Clin Pharmacol, 38, 19S-24S (1998)], die sich schon in früher durchgeführten Tierexperimenten angedeutet hat [DE 40 28 906 C2].

Seit der Entdeckung des nukleären Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B vor etwa einem Jahrzehnt werden umfangreiche Forschungsarbeiten zur biologischen Funktion

und zur Beeinflussung der NF-κB-Bildung durch endogene und exogene Substanzen durchgeführt. Von den bekannten pharmakologischen Substanzen wurden bisher u.a. Glukocortikoide wie Dexamethason und Prednison, Immunsuppressiva wie Cyclosporin, Tacrolimus und Deoxyspergualin bei therapeutischen Konzentrationen als wirksam auf die NF-κB-Aktivierung beschrieben. Für den bei der biochemischen Inversion von R-Ibuprofen zu S-Ibuprofen intermediär entstehenden Metaboliten, einen R-Ibuprofen-Coenzym A-thioester wurde ebenfalls eine Hemmung der NF-κB-Aktivierung nachgewiesen und spekulativ angenommen, daß auch R-Ibuprofen über die bekannte metabolische Aktivierung im menschlichen Körper zum R-Ibuprofen-CoA-thioester eine Wirkung aufweisen würde, die R-Ibuprofen selbst nicht besitzt. [Brune et al.: Arzneimittel, enthaltend Ibuprofen-thioester als Hemmer der Nf-κB abhängigen Bildung von Mediatoren von Entzündungen und Schmerz, DE 197 16 713 A1].

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß andere therapeutisch genutzte Arylpropionsäurederivate, wie Flurbiprofen, Ketoprofen, Naproxen, Tiaprofensäure und Fenoprofen, die keine merkliche Bildung von CoA-Thioestern beim Menschen aufweisen, eine ausgeprägte Hemmung der Aktivierung von NF-κB bewirken und somit das Potential für die mit der Beeinflussung dieses Mechanismus zusammenhängenden therapeutischen Effekte besitzen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel auf der Basis von R-Arylpropionsäuren und deren Derivaten als Hemmer der NF-κB-Aktivierung zur Therapie von Erkrankungen, welche durch die Modifizierung der NF-κB-Aktivierung beeinflußt werden, beruht auf folgenden experimentellen Untersuchungen:

**Abb. 2:** Konzentrationsabhängiger Einfluß von R- und S-Flurbiprofen auf die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB in RAW-Zellen. Die Gel-retentionsanalyse (Electro Mobility-Shift Assay; DIG Gel Shift Kit,

Boehringer Mannheim) zeigt, daß LPS (1 µg/ml) zu einer Aktivierung von NF-κB (p50/p65 Komplex von NF-κB) führt (Spur Nr. 2 und 10). Mikromolare Konzentrationen von R-Flurbiprofen (Spur Nr. 3, 4, 5, 6, 7 gegen Spur Nr. 2 als Kontrolle) waren in der Lage diese LPS induzierte Aktivierung von NF-κB zu hemmen. Eine densitometrische Auswertung ergab, daß S-Flurbiprofen hinsichtlich dieser Eigenschaften ca. 100 mal weniger potent war (Spur Nr. 11, 12, 13, 14, gegen Spur Nr. 10 als Kontrolle). Spur Nr. 1 und 8 zeigen jeweils unstimulierte Kontrollzellen.

Da der nukleäre Transkriptionsfaktor NF-κB u.a. für die Bildung einer Reihe von Enzymen mit proinflammatorischer und ödembildender Eigenschaften verantwortlich ist, wurde der Einfluß von R-Flurbiprofen auf das Zymosan-induzierte Rattenpfotenödem bestimmt (Methode beschrieben bei: Meller ST und Gebhart GF: Intraplantar zymosan as a reliable, quantifiable model of thermal and mechanical hyperalgesia in the rat; European Journal of Pain, 1, 43-52 (1997). Abbildung 3 a - c faßt die Ergebnisse zusammen.

**Abb. 3a – c:** Zeitabhängige Zunahme des Rattenpfotenvolumens (gemessen mit einem Plethysmographen) nach intraplantarer Applikation von Zymosan. Nach Applikation von Zymosan [Meller and Gebhart (s.o.)] in eine Hinterpfote der Ratte kommt es als Zeichen einer Entzündung zur Zunahme des Pfotenvolumens (Placebo-Gruppe, Applikation von Vehicle = Phosphatpuffer (PP)). Aufgrund der hemmenden Wirkung von R-Flurbiprofen auf die NF-κB Aktivierung ist bei Dosierungen im Bereich zwischen 1 und 27 mg/kg Körpergewicht (Applikation: intraperitoneal) eine überraschende Abnahme des Pfotenvolumens ersichtlich. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt zwischen der 2. und 6. Stunde nach Zymosan-Applikation. Dexamethason (0,5 mg/kg Körpergewicht), ein bekannter Hemmer

der NF- $\kappa$ B Aktivierung, wurde als Positivkontrolle eingesetzt. S-Flurbiprofen zeigte erwartungsgemäß ebenfalls eine Reduktion des Ptotenvolumens, wobei dieser Effekt jedoch nicht über eine Hemmung der NF- $\kappa$ B Aktivierung, sondern über eine Hemmung der Synthese von proinflammatorischen Prostaglandinen erklärbar ist. S-Flurbiprofen ist ein bekannter Hemmer der Cyclooxygenasen.

**Abb. 4:** Zusammenfassung der Effekte von 9 mg/kg R-Flurbiprofen, 9 mg/kg S-Flurbiprofen und 0,5 mg/kg Dexamethason gegen Placebo (V) über 24 Stunden. Die Effekte nach 9 mg/kg R-Flurbiprofen waren vergleichbar mit denen nach 0,5 mg/kg Dexamethason.

Die Herstellung und chirale Trennung der Arylpropionsäuren und ihrer Derivate ist bekannt. Beispielhaft sei auf die WO 93-17677 und die darin genannte Literatur verwiesen.

Unter Arylpropionsäurederivaten werden erfindungsgemäß die im Magen/Darmtrakt (bei oraler Applikation) bzw. im Blut in die Arylpropionsäuren rückgespaltenen Derivate verstanden, wie Alkylester mit 1-6 C-Atomen, die ggf. Amino- oder Hydroxygruppen enthalten können, Amide oder Alkylamide mit 1-6 C-Atomen, sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze, insbesondere Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Aminosäuresalz, vorzugsweise Lysinat, Megluminat, Trometamin, Arginat oder Aluminiumsalz. Auch solche Verbindungen sind bekannt.

Die Bedeutung einer prophylaktischen oder therapeutischen Gabe von R-Arylpropionsäure in der akuten oder chronischen Behandlung von Krankheiten wird entsprechend der Stärke der zu behandelnden Beschwerden variieren. Die Dosis und die Häufigkeit der Dosierungen werden sich ebenfalls entsprechend dem Alter, Körpergewicht und Reaktion des einzelnen Patienten unterscheiden. Generell

sollte die Tagesdosis von R-Arylpropionsäure für die vorliegend beschriebenen Beschwerden zwischen ca. 50 mg und ca. 2000 mg liegen, verabreicht in einer oder mehreren Gaben. Vorzugsweise liegt die Tagesdosis zwischen ca. 100 mg und ca. 500 mg, verabreicht in einer oder mehreren Gaben. Bei der Betreuung des Patienten sollte die Behandlung mit einer niederen Dosierung begonnen werden, möglicherweise von 20 mg bis zu 200 mg und bis zu ca. 1000 mg oder höher gesteigert werden, je nach der allgemeinen Reaktion des Patienten. Es wird ferner empfohlen, daß Säuglinge, Kinder, Patienten über 65 Jahre und solche mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion zuerst eine niedere Dosis erhalten und basierend auf der individuellen Reaktion und dem Blutspiegel titriert werden. In manchen Fällen kann es erforderlich sein, eine Dosierung außerhalb dieser Bereiche anzuwenden, was für den Fachmann offensichtlich ist. Weiterhin wird angemerkt, daß der behandelnde Hausarzt oder klinische Facharzt im Zusammenhang mit der allgemeinen Reaktion des Patienten weiß, wie und wann die Behandlung zu unterbrechen, umzustellen oder abzubrechen ist. Die Ausdrucksweise "eine Menge, welche für die NF-κB-Hemmung ausreichend ist, aber nicht ausreicht, um nachteilige Reaktionen (Prostaglandinsynthesehemmung) auszulösen" ist von den oben angegebenen Dosierungsmengen und der Dosierungsanleitung umfaßt. Jede beliebige Art der Verabreichung kann angewendet werden, um den Patienten mit einer wirksamen Dosierung der R-Arylpropionsäure zu versorgen. Beispielsweise oral, rektal, transdermal, parenteral (subkutan, intramuskulär, intravenös), intrathekal, epi- oder peridural und ähnliche Formen der Verabreichung können angewendet werden. Mögliche Applikationsformen sind z.B. Tabletten, Dispersionen, Suspensionen, Lösungen, Kapseln, Pflaster und dergleichen.

Die pharmazeutischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung umfassen R-Arylpropionsäure als Wirkstoff oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat

davon und einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff und wahlweise andere therapeutische Zusätze.

Die Ausdrucksweisen "pharmazeutisch verträgliche Derivate" oder "ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon" beziehen sich auf Derivate hergestellt aus pharmazeutisch verträglichen, nichttoxischen Säuren oder Basen, einschließlich anorganischer Säuren und Basen und organischer Säuren und Basen. Da die Komponente der vorliegenden Erfindung sauer ist, können Derivate mit pharmazeutisch verträglichen, nichttoxischen Basen, einschließlich anorganischer und organischer Basen, hergestellt werden. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Zusatzderivate für die Komponente der vorliegenden Erfindung umfassen Metallsalze, hergestellt aus Aluminium, Calcium, Lithium, Magnesium, Kalium, Natrium und Zink oder organische Salze hergestellt aus Lysin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Meglumin (N-methylglucamin), Trometamin, Arginin und Alkylaminen mit 1-6 C-Atomen.

Die Formulierungen der vorliegenden Erfindung umfassen Formulierungen wie Suspensionen, Lösungen, Elixiere und Aerosole. Trägerstoffe wie Stärke, Zucker, mikrokristalline Zellulose, Verdünner, Granulierhilfsmittel, Gleitmittel, Bindemittel, Lösemittel und ähnliches können im Falle der festen oralen Applikationsformen verwendet werden. Feste orale Applikationsformen (wie Pulver, Kapseln und Tabletten) werden den flüssigen oralen Applikationsformen vorgezogen. Die bevorzugte feste orale Applikationsform sind Tabletten. Die Tabletten können auf Wunsch mit standardisierten Wasser- oder wasserfreien Beschichtungsmitteln überzogen werden.

Zusätzlich zu den üblichen oben angeführten Applikationsformen kann die erfindungsgemäße Komponente mit an sich bekannten Mitteln in verzögert anflutender und/oder rasch anflutender Form verabreicht werden. Beispielsweise wirken

hydrophobierende Zusätze zu oralen Applikationsformen verzögernd, Sprengmittel und Tenside auflösungsfördernd und damit beschleunigend und, wie bekannt, können beide Formen in Granulatform gemischt werden, um einen Teil des Wirkstoffs rasch und den Rest verzögert anfluten lassen.

Pharmazeutische Formulierungen der vorliegenden Erfindung, welche für die orale Applikationsform geeignet sind, können als separate Einheiten wie Kapseln, Dragees oder Tabletten, oder Aerosole, jeweils eine vorgegebene Menge des Wirkstoffes in Form von Pulver- oder Granulat, oder als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen Flüssigkeit, einer nicht wäßrigen Flüssigkeit, einer Öl-in-Wasser Emulsion oder einer flüssigen Wasser-in-Öl Emulsion enthalten. Solche Formulierungen können nach jeder pharmazeutischen Methode hergestellt werden, aber alle Methoden beinhalten eine Vermischung des Wirkstoffes mit einer Trägersubstanz, welche aus einem oder mehreren der notwendigen Bestandteile besteht. Generell werden die Formulierungen durch gleichmäßiges und gründliches Vermischen des Wirkstoffes mit flüssigen Trägersubstanzen oder feinzerkleinerten festen Trägersubstanzen, oder beidem, und dann, falls erforderlich, Formen des Produktes in die gewünschte Applikationsform, hergestellt.

Beispielsweise kann eine Tablette durch Pressen oder Formen, wahlweise mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen hergestellt werden. Gepreßte Tabletten können durch Verpressen in einer entsprechenden Vorrichtung hergestellt werden, wenn der Wirkstoff in einer rieselfähigen Form wie Pulver oder Granulat, wahlweise gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inerten Verdünner, Dispergier- oder oberflächenaktiven Mittel, vorliegt. Geformte Tabletten können auch durch Formen einer Mischung der pulverisierten Komponenten, befeuchtet mit einem inerten flüssigen Verdünner, in einer geeigneten Vorrichtung und anschließender Trocknung hergestellt werden. Vorzugsweise enthält jede Tablette zwischen 50 mg und 1000 mg des Wirkstoffes, und jedes Dragee oder Kapsel

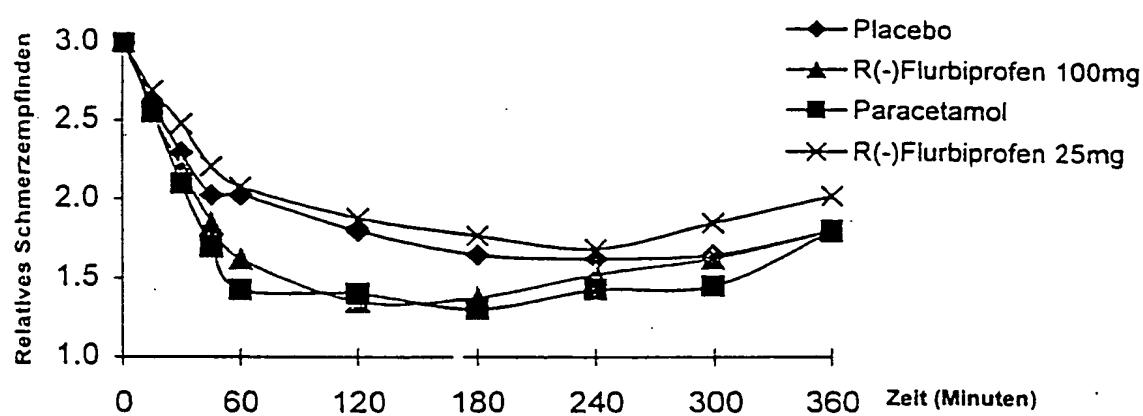
enthält zwischen ca. 50 mg und ca. 600 mg des Wirkstoffes. Besonders bevorzugt enthält die Tablette, Dragee oder Kapsel eine von vier Dosisierungen, nämlich 50 mg, 100 mg, 200 mg oder 500 mg des Wirkstoffes.

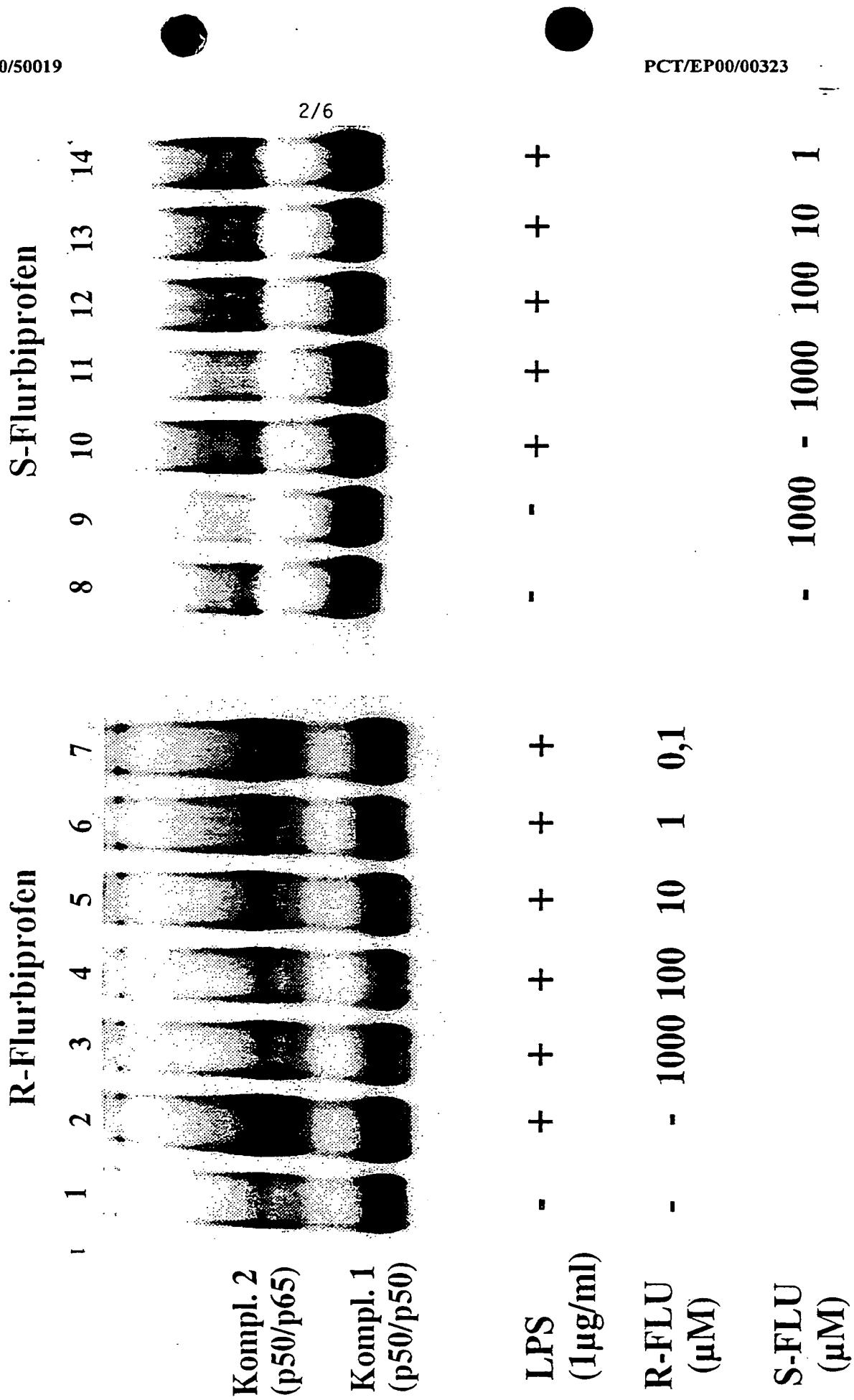
Patentansprüche

1. Verwendung von R-Enantiomeren von Arylpropionsäuren oder Arylpropionsäurederivaten, zur Herstellung von Arzneimitteln, welche die NF-κB-Aktivierungskaskade hemmen und damit zur Behandlung von Erkrankungen geeignet sind, welche durch die Hemmung der NF-κB-Bildung therapeutisch positiv beeinflußt werden können.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel die R-Arylpropionssäure in einer Menge von 50 bis 1000 mg/Dosis enthalten.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die R-Arylpropionsäuren oder R-Arylpropionsäurederivate überwiegend frei von S-Arylpropionsäuren oder S-Arylpropionsäurederivaten sind.
4. Verwendung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als R-Arylpropionsäuren nicht zu CoA-Thioestern metabolisierenden Säuren, insbesondere R-Flurbiprofen, R-Ketoprofen, R-Naproxen, R-Tiaprofensäure oder R-Fenoprofen verwendet werden.
5. Verwendung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe als Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Aminosäuresalz, vorzugsweise als Lysinat, Megluminat, Trometamin, Arginat oder als Aluminiumsalz vorliegen.
6. Verwendung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittel übliche Hilfs- und Trägerstoffe enthalten.

7. Verwendung auch Anspruch 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß Arzneimittel in Form von Tabletten, Dragees oder anderen oral einsetzbaren Formen hergestellt werden.
8. Verwendung nach Anspruch 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wirkstoffe in rasch anflutender, verzögert anflutender oder kombiniert in rasch und verzögert anflutender Form eingesetzt werden.
9. Verwendung nach Anspruch 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen, Schmerz, Asthma, Tumoren, Immunerkrankungen, Schock, entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Strahlenschäden, Arteriosklerose und Alzheimer-scher Krankheit sowie bei der Behandlung von Abstoßungsreaktionen nach Gewebe- oder Organtransplantationen eingesetzt werden.
10. Mischungen aus 50-1000 mg R-Enantiomeren und 50-300 mg S-Enantiomeren in Mischungsverhältnissen, bei denen die Hemmung der NF- $\kappa$ B-Aktivierung des R-Enantiomeren mit der COX-Hemmung der S-Enantiomeren in einer Arzneiform bezüglich der Wirkstärke und der Wirkdauer auf die jeweilige Indikation eingestellt wird.

Abb. 1:





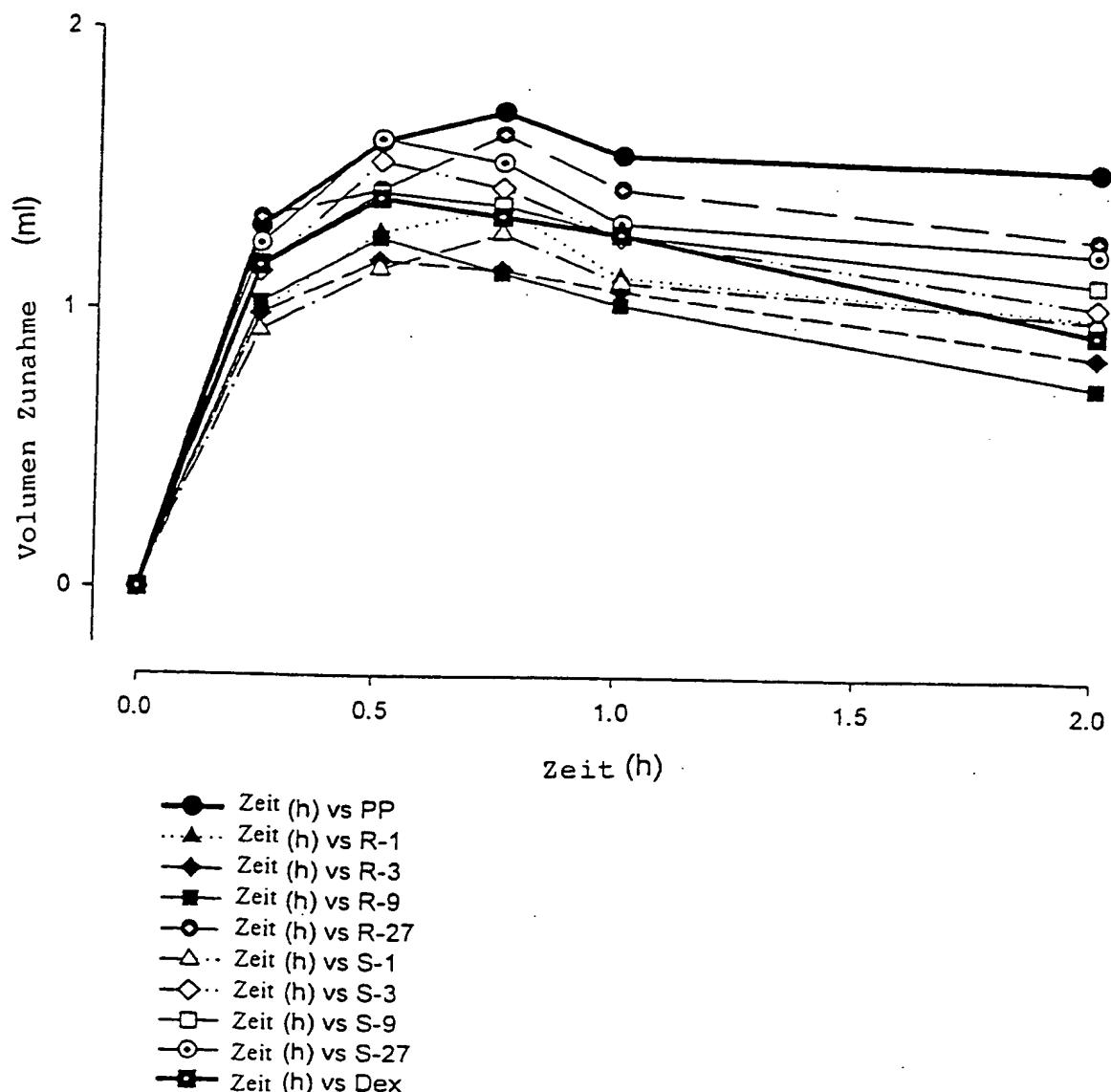


Abb. 3a

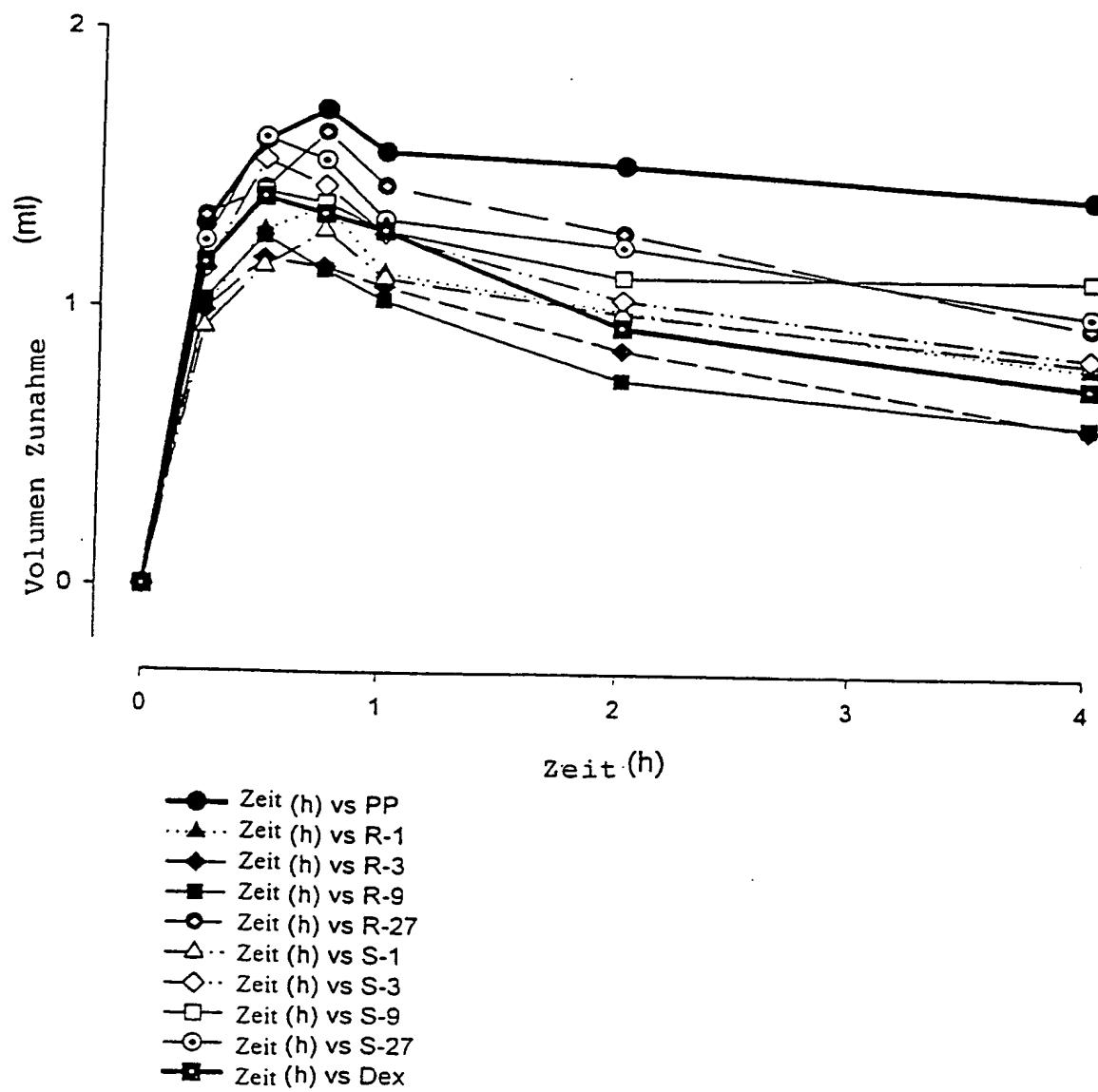


Abb. 3b

5/6

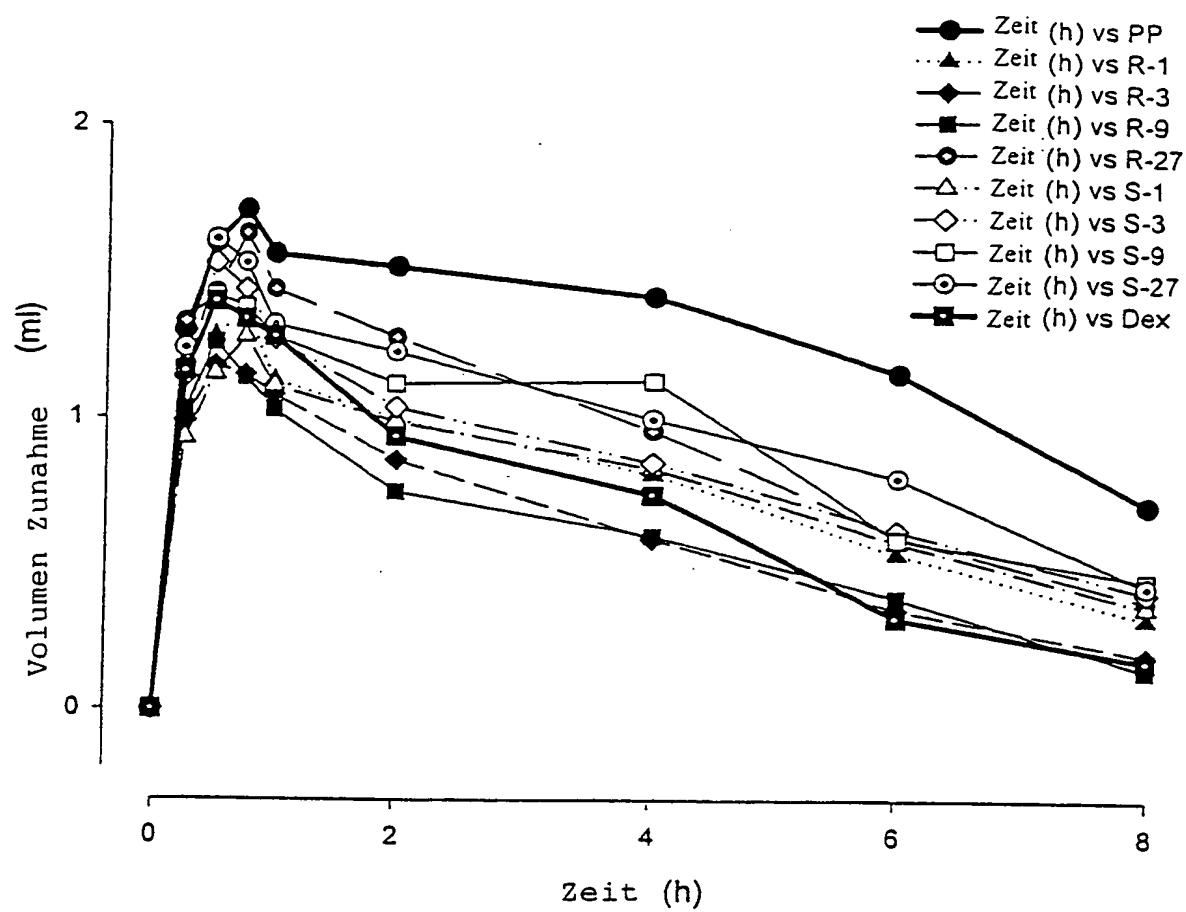
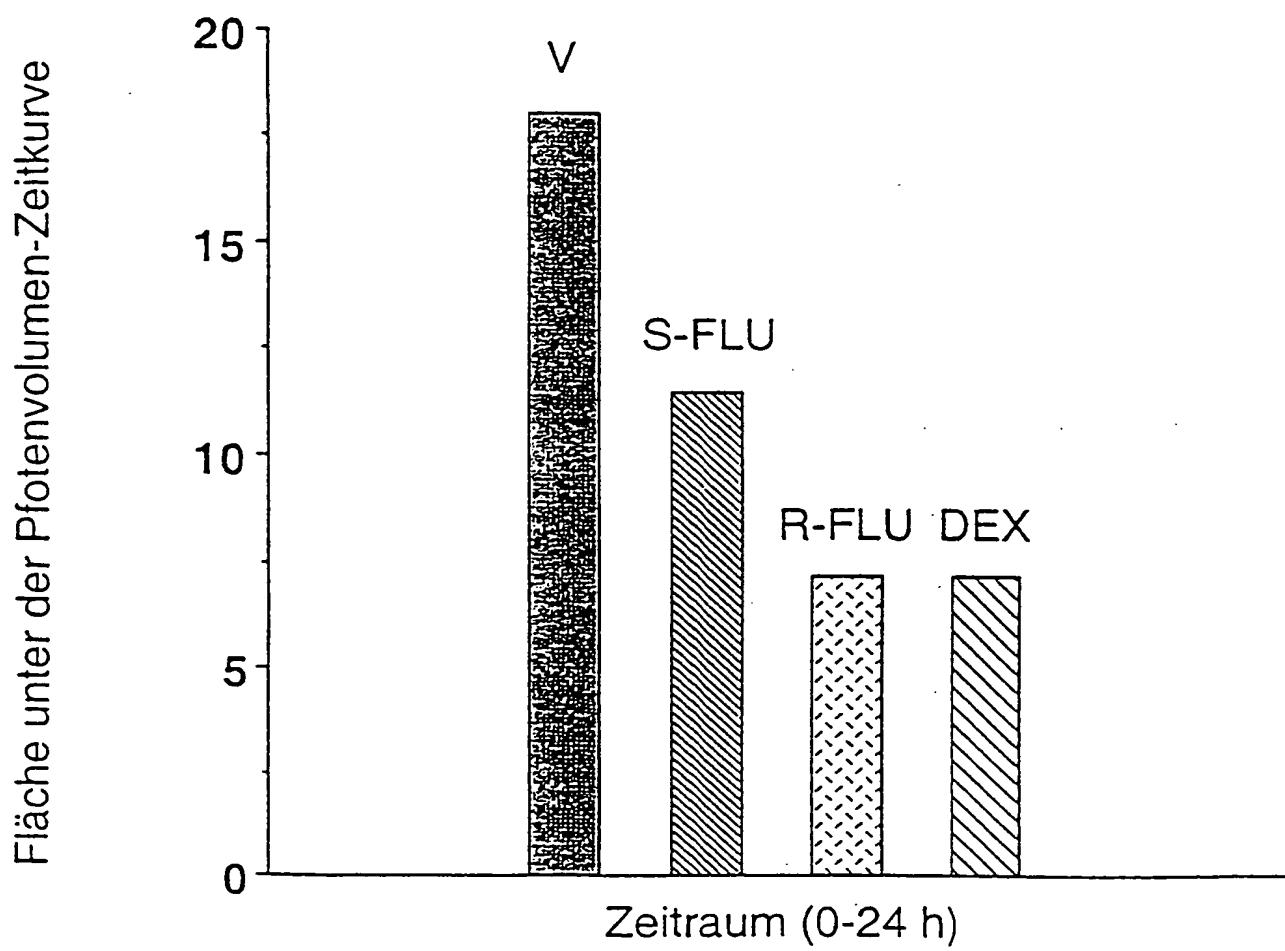


Abb. 3c

Abb. 4:



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
31. August 2000 (31.08.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 00/50019 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/192, A61P 29/00**

[DE/DE]; Drei-Linden-Strasse 31, D-65812 Bad Soden (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/00323**

(74) Anwalt: GRUSSDORF, Jürgen; Zellentin & Partner, Rubensstrasse 30, D-67061 Ludwigshafen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

17. Januar 2000 (17.01.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (national): CA, JP, RU, US.

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

199 07 895.5 24. Februar 1999 (24.02.1999) DE

Veröffentlicht:

— *Mit internationalem Recherchenbericht.*

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): PAZ ARZNEIMITTEL-ENTWICKLUNGS-GESELLSCHAFT MBH [DE/DE]; In der Schildwacht 13, D-65933 Frankfurt am Main (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 14. Dezember 2000

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GEISSLINGER, Gerd

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF R-ARYL PROPIONIC ACIDS FOR PRODUCING MEDICAMENTS TO TREAT DISEASES IN HUMANS AND ANIMALS, WHEREBY SAID DISEASES CAN BE THERAPEUTICALLY INFLUENCED BY INHIBITING THE ACTIVATION OF NF-κB

**A3** (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON R-ARYLPROPIONSÄUREN ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN, ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN BEI MENSCH UND TIER, WELCHE DURCH DIE HEMMUNG DER AKTIVIERUNG VON NF-κB THERAPEUTISCH BEEINFLUSST WERDEN KÖNNEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of R-enantiomers of aryl propionic acids or aryl propionic acid derivatives for producing medicaments that inhibit the NF-κB activation cascade. Said medicaments are therefore suitable for treating diseases that can be positively influenced by the inhibition of NF-κB formation from a therapeutic standpoint.

**WO 00/50019 A3** (57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von R-Enantiomeren von Arylpropionsäuren oder Arylpropionsäurederivaten, zur Herstellung von Arzneimitteln, welche die NF-κB-Aktivierungskaskade hemmen und damit zur Behandlung von Erkrankungen geeignet sind, welche durch die Hemmung der NF-κB-Bildung therapeutisch positiv beeinflusst werden können.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l application No

PCT/EP 00/00323

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/192 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	WO 98 47502 A (PAZ ARZNEIMITTELENTWICKLUNG ; BANG HOLGER (DE); BRUNE KAY (DE); NEU) 29 October 1998 (1998-10-29) page 4, line 1-8 page 5, line 10-21; claims	1-10
X	WO 98 09603 A (UNIV LOMA LINDA MED ; WECHTER WILLIAM J (US); MCCRACKEN JOHN D (US)) 12 March 1998 (1998-03-12) the whole document	1-10
X, Y	N. SCEUREN : "Modulation of transcription factors by nonsteroidal anti-inflammatory drugs" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL., vol. 354, no. 4 suppl. 1, 1996, page R5 XP000938437 abstract	1-10

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

21 August 2000

30/08/2000

## Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

## Authorized officer

Orviz Diaz, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Appl. No.

PCT/EP 00/00323

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	<p>N. SCHEUREN: "Enantiomers of the nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen are potent and specific inhibitors of transcription factor NF-kappa,beta"            NAUNYN SCHMIEDEBERG'S ARCH PHARMACOL., vol. 357, no. 4 suppl., 1998, page R16            XP000938436            abstract</p>	1-10
X, Y	<p>N. SCHEUREN: "Modulation of transcription factor NF-kappa,beta by enantiomers of the nonsteroidal drug ibuprofen "            BR. J. PHARMACOL., vol. 123, no. 4, 1998, pages 645-652,            XP000938435            the whole document</p>	1-10
X, Y	<p>N. SCHEUREN: "Weak inhibitors of cyclooxygenases may exert their antinociceptive effect by modulation of transcription factors"            ADV. EXP. MED. BIOL., vol. 433, 1997, pages 51-54, XP000938438            the whole document</p>	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l. Application No.  
PCT/EP00/00323

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9847502	A 29-10-1998	DE	19716713 A	22-10-1998
		EP	0977560 A	09-02-2000
WO 9809603	A 12-03-1998	AU	4479897 A	26-03-1998
		US	5981592 A	09-11-1999
		AU	6682298 A	29-09-1998
		EP	0966277 A	29-12-1999
		WO	9840061 A	17-09-1998

*cl* (12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
31. August 2000 (31.08.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 00/50019 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/192, [DE/DE]; Drei-Linden-Strasse 31, D-65812 Bad Soden (DE).  
A61P 29/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00323 (74) Anwalt: GRUSSDORF, Jürgen; Zellentin & Partner, Rubensstrasse 30, D-67061 Ludwigshafen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
17. Januar 2000 (17.01.2000) (81) Bestimmungsstaaten (national): CA, JP, RU, US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 07 895.5 24. Februar 1999 (24.02.1999) DE Veröffentlicht:  
— Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): PAZ ARZNEIMITTEL-ENTWICKLUNGS-GESELLSCHAFT MBH [DE/DE]; In der Schildwacht 13, D-65933 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GEISSLINGER, Gerd

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 14. Dezember 2000

Zur Erklärung der Zwei-Buchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**WO 00/50019 A3** (54) Title: USE OF R-ARYL PROPIONIC ACIDS FOR PRODUCING MEDICAMENTS TO TREAT DISEASES IN HUMANS AND ANIMALS, WHEREBY SAID DISEASES CAN BE THERAPEUTICALLY INFLUENCED BY INHIBITING THE ACTIVATION OF NF-κB

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON R-ARYLPROPIONSAUREN ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN, ZUR BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN BEI MENSCH UND TIER, WELCHE DURCH DIE HEMMUNG DER AKTIVIERUNG VON NF-κB THERAPEUTISCH BEEINFLUSST WERDEN KÖNNEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of R-antimers of aryl propionic acids or aryl propionic acid derivatives for producing medicaments that inhibit the NF-κB activation cascade. Said medicaments are therefore suitable for treating diseases that can be positively influenced by the inhibition of NF-κB formation from a therapeutic standpoint.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von R-Enantiomeren von Arylpropionsäuren oder Arylpropionsäurederivaten, zur Herstellung von Arzneimitteln, welche die NF-κB-Aktivierungskaskade hemmen und damit zur Behandlung von Erkrankungen geeignet sind, welche durch die Hemmung der NF-κB-Bildung therapeutisch positiv beeinflusst werden können.

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
**IPC 7 A61K31/192 A61P29/00**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**IPC 7 A61K A61P**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	WO 98 47502 A (PAZ ARZNEIMITTELENTWICKLUNG ; BANG HOLGER (DE); BRUNE KAY (DE); NEU) 29 October 1998 (1998-10-29) page 4, line 1-8 page 5, line 10-21; claims	1-10
X	WO 98 09603 A (UNIV LOMA LINDA MED ; WECHTER WILLIAM J (US); MCCRACKEN JOHN D (US)) 12 March 1998 (1998-03-12) the whole document	1-10
X, Y	N. SCEUREN : "Modulation of transcription factors by nonsteroidal anti-inflammatory drugs" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL., vol. 354, no. 4 suppl. 1, 1996, page R5 XP000938437 abstract	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

21 August 2000

Date of mailing of the International search report

30/08/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Orviz Diaz, P

## C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	<p>N. SCHEUREN: "Enantiomers of the nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen are potent and specific inhibitors of transcription factor NF-kappa,beta" NAUNYN SCHMIEDEBERG'S ARCH PHARMACOL., vol. 357, no. 4 suppl., 1998, page R16 XP000938436 abstract</p> <p>—</p>	1-10
X,Y	<p>N. SCHEUREN: "Modulation of transcription factor NF-kappa,beta by enantiomers of the nonsteroidal drug ibuprofen " BR. J. PHARMACOL., vol. 123, no. 4, 1998, pages 645-652, XP000938435 the whole document</p> <p>—</p>	1-10
X,Y	<p>N. SCHEUREN: "Weak inhibitors of cyclooxygenases may exert their antinociceptive effect by modulation of transcription factors" ADV. EXP. MED. BIOL., vol. 433, 1997, pages 51-54, XP000938438 the whole document</p> <p>—</p>	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 00/00323

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9847502	A 29-10-1998	DE 19716713 A		22-10-1998
		EP 0977560 A		09-02-2000
WO 9809603	A 12-03-1998	AU 4479897 A		26-03-1998
		US 5981592 A		09-11-1999
		AU 6682298 A		29-09-1998
		EP 0966277 A		29-12-1999
		WO 9840061 A		17-09-1998

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
**IPK 7 A61K31/192 A61P29/00**

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
**IPK 7 A61K A61P**

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X, Y	WO 98 47502 A (PAZ ARZNEIMITTELENTWICKLUNG ;BANG HOLGER (DE); BRUNE KAY (DE); NEU) 29. Oktober 1998 (1998-10-29) Seite 4, Zeile 1-8 Seite 5, Zeile 10-21; Ansprüche	1-10
X	WO 98 09603 A (UNIV LOMA LINDA MED ;WECHTER WILLIAM J (US); MCCRACKEN JOHN D (US)) 12. März 1998 (1998-03-12) das ganze Dokument	1-10
X, Y	N. SCEUREN : "Modulation of transcription factors by nonsteroidal anti-inflammatory drugs" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL., Bd. 354, Nr. 4 suppl. 1, 1996, Seite R5 XP000938437 Zusammenfassung	1-10
		-/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Abschlußdatum des Internationalen Recherchenberichts

21. August 2000

30/08/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Orviz Diaz, P

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, - erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,Y	<p>N. SCHEUREN: "Enantiomers of the nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen are potent and specific inhibitors of transcription factor NF-kappa,beta"            NAUNYN SCHMIEDEBERG'S ARCH PHARMACOL., Bd. 357, Nr. 4 sup1., 1998, Seite R16            XP000938436            Zusammenfassung</p> <p>—</p> <p>N. SCHEUREN: "Modulation of transcription factor NF-kappa,beta by enantiomers of the nonsteroidal drug ibuprofen "            BR. J. PHARMACOL., Bd. 123, Nr. 4, 1998, Seiten 645-652,            XP000938435            das ganze Dokument</p> <p>—</p> <p>N. SCEUREN: "Weak inhibitors of cyclooxygenases may exert their antinociceptive effect by modulation of transcription factors"            ADV. EXP. MED. BIOL., Bd. 433, 1997, Seiten 51-54, XP000938438            das ganze Dokument</p> <p>—</p>	1-10
X,Y		1-10
X,Y		1-10

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00323

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9847502 A	29-10-1998	DE EP	19716713 A 0977560 A	22-10-1998 09-02-2000
WO 9809603 A	12-03-1998	AU US AU EP WO	4479897 A 5981592 A 6682298 A 0966277 A 9840061 A	26-03-1998 09-11-1999 29-09-1998 29-12-1999 17-09-1998